

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Ludwigs-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

**Weichteil- und Knochenmetastasierung beim Mammakarzinom –
Eine Analyse einer Patientengruppe mit
„Niedrigrisikometastasierung“**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thorsten Walter

aus

Mechernich

Jahr

2015

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Frieze

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Oliver J. Stoetzer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung : 09.07.2015

Meinem Bruder Markus

Inhalt

Weichteil- und Knochenmetastasierung beim Mammakarzinom – Eine Analyse einer Patientengruppe mit „Niedrigrisikometastasierung“	1
1. Einleitung und Zielsetzung	6
1.1. Allgemeines.....	6
1.2. Histologie und Genetik des Mammakarzinoms.....	9
1.2.1. Formen des Mammakarzinoms	9
1.2.2. Genetik des Mammakarzinoms	10
1.3. Prognosefaktoren.....	10
1.3.1. Grading	10
1.3.2. Östrogen- und Progesteronrezeptoren	11
1.3.3. HER2/neu Status	12
1.4. Prävention und Therapie des Mammakarzinoms.....	12
1.4.1. Prävention.....	12
1.4.2. Therapie.....	13
1.5. Das metastasierte Mammakarzinom	15
1.5.1. Lymphknotenmetastasen	16
1.5.2. Knochenmetastasen.....	16
1.5.3. Hautmetastasen	17
2. Material und Methoden.....	19
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	20
2.2. Datensammlung	21
2.3. Auswertung	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Metastasentypen und Gesamtüberleben	24
3.2. Altersverteilung	25
3.3. Primärtumordaten	26
3.4. Verteilung der Metastasen und metastasenbedingten Symptome	28
3.4.1. Verteilung bei Lymphknoten- bzw. gemischter Metastasierung	28
3.4.2. Verteilung bei Knochenmetastasen	30
3.4.3. Metastasenbedingte Symptome	32
3.4.4. Pathologische Frakturen	35
3.5. Lokale und systemische Therapie	36
3.5.1. Systemtherapie	36
3.5.2. Lokale Therapien der Metastasen	38
3.6. Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Intervall im untersuchten Kollektiv	42
3.6.1. Alter der Patienten	43

3.6.2.	Eigenschaften des Primärtumors.....	44
3.6.3.	Metastasenspezifische Charakteristika.....	49
3.6.4.	Einfluss der Systemtherapie.....	54
4.	Diskussion.....	59
4.1.	Untersuchtes Kollektiv.....	59
4.2.	Grading und Nodalstatus.....	60
4.3.	Knochenmetastasen: Lokalisation und Symptome	61
4.4.	Hyperkalziämien.....	62
4.5.	Therapie.....	63
4.6.	Prognoserelevante Parameter.....	64
4.6.1.	Nodalstatus	64
4.6.2.	Grading und Rezeptorstatus.....	65
4.6.3.	Fernmetastasen	65
4.6.4.	Alter	66
4.6.5.	Therapieeffizienz.....	66
4.6.6.	Metastasenspezifische Charakteristika.....	68
4.6.7.	Stärken und Schwächen	70
5.	Zusammenfassung.....	73
6.	Literaturverzeichnis	74
7.	Danksagung.....	78

1. Einleitung und Zielsetzung

1.1. Allgemeines

Brustkrebs zählt nach wie vor trotz sämtlicher präventiver und therapeutischer Bemühungen der letzten Jahrzehnte zu den bedeutendsten Malignomen weltweit. Mit mehr als 1 Mio. jährlichen Neuerkrankungen und ca. 500.000 Todesfällen weltweit und 60.000 Neuerkrankungen bei 18.000 Toten (Bauerfeind, 2009) alleine in Deutschland ist das Mammakarzinom gleichermaßen die häufigste Tumorentität und krebsbezogene Todesursache bei Frauen.

In den letzten Jahren kristallisierte sich zunehmend ein Wandel heraus, was die Sichtweise auf diese Krankheit durch Fachleute, aber auch durch große Teile der Bevölkerung betrifft. Das öffentliche Bewusstsein hat in den letzten zwei Jahrzehnten, einerseits durch die Aktivität der Selbsthilfeorganisationen der Patientinnen, aber andererseits auch durch die von der Ärzteschaft initiierten Patienteninformationsveranstaltungen, deutlich zugenommen. Durch vermehrte Bemühungen zur Krebsfrüherkennung, v.a. die Etablierung routinemäßiger Mammographieprogramme sowie gewissenhafte diagnostische Abklärung auch kleinster suspekter Mammabefunde ist zwar einerseits die absolute Zahl von Brustkrebsfällen in den Industrienationen gestiegen, aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeiten der Frühstadien aber auch die Rate an Gesamtüberleben bzw. die Langzeitüberlebensraten verbessert worden (Katalinic & Bartel, 2006).

Demgegenüber steht eine nach wie vor dramatisch schlechte Langzeitprognose für Patientinnen mit Fernmetastasierung, so dass in diesen Fällen nach wie vor in der Regel die Heilung als Therapieziel gegenüber der Palliation in den Hintergrund tritt.

Die vorliegende Arbeit soll daher helfen, die Versorgung von Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung, hier aber beschränkt auf ossäre, lymphogene und cutane Metastasierung darzustellen. Die Metastasierung in Knochen und Weichgewebe gilt anders als die viszerale oder gar cerebrale Metastasierung als günstig in der Prognose. Obwohl auch in diesen Fällen eine kurative Therapie nur

selten angestrebt werden kann (z.B. bei isolierten Haut- oder Lymphknotenmetastasen), besteht durch den Befall nicht akut lebensnotwendiger Organe keine unmittelbare vitale Bedrohung. Daher wird traditionell bei diesen Metastasen typischerweise weniger aggressiv behandelt und häufig eher eine gut verträgliche Hormontherapie der Zytostase vorgezogen. Allerdings führt diese eher „unspektakuläre“ Form der Metastasierung dazu, dass im Rahmen der onkologischen Forschung ein größeres Augenmerk auf die gefährlicheren Manifestationen gelegt wird und daher relativ wenig spezifische Informationen zu diesen „Niedrigrisikometastasen“ zu finden sind.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher nur Frauen untersucht, die als Erstmanifestation der Metastasierung nur Knochen- oder Weichgewebismetastasen oder eine Kombination beider aufwiesen. Die Diagnose viszeraler oder cerebraler Metastasen führte zum Ausschluss aus der Arbeit.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein umfassendes Bild über die Dimension der Knochen- und Weichgewebismetastasierung abzubilden. Unter anderem wurde die Häufigkeit verschiedener Symptome bei der Erstdiagnose von Lymphknoten- und Knochenmetastasen eines Mammakarzinoms erhoben. Außerdem sollte untersucht werden, wie stark sich verschiedene Formen des metastasierten Mammakarzinoms bezüglich ihrer Überlebensprognose unterscheiden.

Ein Augenmerk lag hierbei darauf, die Prognoserelevanz dieser Symptome zu prüfen. Daneben wurde überprüft, welchen Einfluss die verschiedenen Systemtherapien und die wichtigsten Charakteristika des Primärtumors auf den Krankheitsverlauf der Patientinnen hatten.

Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Recherche in Krankenakten von 425 Brustkrebspatientinnen durchgeführt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Mammakarzinom mit Metastasierung in Knochen, Lymphknoten oder Haut
- Ersttherapie der Metastasen im Klinikum Großhadern
- Datum der primären Metastasierung 1992 – 2007

Die überprüften Faktoren waren im Einzelnen:

1. der Eigenschaften des Primärtumors
2. die durchgeführte applizierte systemische Therapie
3. die Lokalisation der jeweiligen Metastasen nach Lymphabflussgebiet, Skelettabschnitt bzw. Hautareal
4. das Vorliegen von tumorspezifischen Symptomen (v.a. Schmerzen), Auffälligkeiten des Serumcalciumspiegels und pathologischen Frakturen

Die Auswirkung dieser Faktoren auf die Prognose der Patientinnen wurde mit Überlebensanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test ausgewertet.

1.2. Histologie und Genetik des Mammakarzinoms

1.2.1. Formen des Mammakarzinoms

Ähnlich wie bei anderen Tumorentitäten lassen sich auch beim Mammakarzinom verschiedene histologische Subtypen differenzieren, wobei deren Benennung sich wie üblich in der Regel vom zu Grunde liegenden Gewebetyp herleitet. Die häufigsten und wichtigsten Typen sollen anhand der folgenden Liste kurz dargestellt werden.

- **Lobuläres Karzinom**

Carcinoma Lobulare in situ (CLIS)

Invasives lobuläres Mammakarzinom (ca. 20%*)

- **Duktales Karzinom**

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Invasiv

- invasives duktales Karzinom (nicht weiter spezifiziert; NST, ca. 60%)
- medulläres Karzinom (< 1 - 7%)
- Gallertkarzinom (2%)
- tubuläres Karzinom (2 - 7%)
- papilläres Karzinom (< 1 – 2%)
- Morbus Paget der Mamille mit invasivem duktalem Mammakarzinom
- weitere Subtypen

Histologische Einteilung der Mammakarzinome nach (Böcker, 2008)

*Prozentualer Anteil an invasiven Karzinomen

Das inflammatorische Mammakarzinom bezeichnet keinen histologischen Tumortyp sondern bezieht sich vielmehr auf eine die cutanen Lymphwege infiltrierende Tumorausbreitung. Die aus der frühen Lymphgefäßinvasion resultierenden Entzündungszeichen wie Rötung (auch als Peau d'Orange bezeichnet) und Schwellung führten aufgrund der klinischen Ähnlichkeit mit einer Mastitis zu ihrer Benennung. Unabhängig von den verschiedenen histologischen Subtypen, die dem inflammatorischen Karzinom zugrunde liegen können, gilt die Prognose allgemein aufgrund der frühen Gewebsinfiltration als schlecht.

1.2.2. Genetik des Mammakarzinoms

Für etwa 6% aller Mammakarzinome in Deutschland gelten Keimbahnmutationen im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen als ursächlich (Böcker, 2008). Dies sind etwa 50% aller hereditären Mammatumoren. Die große Bedeutung liegt in diesem Zusammenhang weniger im Anteil der hereditären Tumoren an der Gesamtprävalenz sondern in der hohen Penetranz der Tumorgene und einem daraus resultierenden Lebenszeitrisiko von 70-80% für die Entwicklung eines Malignoms der Brust. Damit stellen genetisch bedingte Tumorformen eine besondere Herausforderung für Prophylaxe und Screening dar.

1.3. Prognosefaktoren

1.3.1. Grading

Neben der histologischen Einstufung des Tumors bildet die Erfassung des Differenzierungsgrades einen wichtigen Teil der tumorbezogenen Diagnostik und hat weitreichende Konsequenzen für die Prognose. Dazu wird der Tumor nach dem Punktesystem nach Elston und Ellis bewertet, dass die Ausbildung von Tubuli, den Grad der Kernatypien und die Mitoserate berücksichtigt (s. Tab. 1).

Merkmale	Kriterien	Punkte
Tubulusausbildung	>75%	1
	10-75%	2
	<10%	3
Kernatypien	Gering	1
	Mittelgradig	2
	Stark	3
Mitosefiguren	0-5/10 HPF	1
	6-11/10 HPF	2
	>12/10 HPF	3

Quelle: Bauerfeind et al.; Tumormanual Mammakarzinom 2009

(10 HPF = 10 high power fields; entspricht jeweils 10 Gesichtsfeldern bei 400-facher mikroskopischer Vergrößerung)

Tab. 1: Grading-Score nach Eston und Ellis, modifiziert nach Bloom und Richardson

1.3.2. Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Als Ausdruck der endokrinen Regulation der Brustdrüse finden sich in gesunden Drüsenzellen zytoplasmatische Steroidrezeptoren für Östrogen und Progesteron. Diese Rezeptoren bleiben häufig auch bei malignen Zellen in Abhängigkeit vom Grad der Entartung zu einem gewissen Teil nachweisbar. Die wesentlichen Nachweismethoden sind vor allem die immunhistochemische Färbemethoden und die Fluoreszenz – in – situ – Hybridisierung (FISH).

Bei der Einteilung der Mammakarzinome ist ihr Vorliegen daher aus zwei Gründen interessant: Zum einen dienen sie zur Abschätzung für den Grad der Entartung, wobei ein völliger Verlust der Rezeptoren im Drüsengewebe der stärksten Dedifferenzierung entspricht.

Zum anderen leitet sich aus dem etwaigen Nachweis von Hormonrezeptoren direkt der primäre systemische Therapieansatz ab, da für den Fall des Vorliegens von Hormonrezeptoren entsprechende antihormonelle Substanzen verwendet werden können, die sich nicht nur durch eine vergleichsweise hohe Wirksamkeit sondern auch durch ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsspektrum (insbesondere verglichen mit Chemotherapeutika) auszeichnen.

1.3.3. HER2/neu Status

HER2/neu gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren. Er stimuliert die Zellproliferation über den RAS-MAP-Kinase-Weg und hemmt die Apoptose. Damit stellt dieser Rezeptor ein klassisches Protoonkogen dar. In etwa 20% aller invasiven Mammakarzinome ist er stark überexprimiert. Bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms wird der HER2/neu – Status immunhistochemisch überprüft und bei nachgewiesener Überexpression als „HER2/neu – positiv“ bezeichnet. Wenngleich die Entdeckung dieses Rezeptors schon 1981 erfolgt war dauerte es annähernd 20 Jahre bis zur Etablierung in der standardmäßigen Diagnostik des Mammakarzinoms.

„HER2-positive“ Patientinnen werden häufig mit einem humanisierten Antikörper (Trastuzumab) behandelt, dieser ist gegen den extrazellulären Teil des HER2-Rezeptors gerichtet. Durch dessen Blockade wird die intrazelluläre Wirksamkeit gehemmt.

1.4. Prävention und Therapie des Mammakarzinoms

Da auch kleinste Tumoren der Brust einschließlich der In-situ-Vorstufen das Risiko eines langwierigen und letalen Krankheitsverlaufes in sich tragen, sind eine möglichst frühzeitige Tumorentdeckung und deren gewissenhafte Therapie von größter Bedeutung.

1.4.1. Prävention

Im Rahmen der Brustkrebsprävention muss zwischen den zwei großen Säulen der primären und sekundären Prävention unterschieden werden. Ziel der primären Prävention ist es, die Entstehung von Tumoren der Brust zu verhindern. Allgemein sollten Zustände, die über Jahre zu hohen Östrogenspiegeln führen vermieden werden. Dementsprechend können Rauchverzicht, regelmäßige Bewegung und die

Vermeidung starken Übergewichtes ebenso empfohlen werden wie die Vermeidung der Applikation von Hormonpräparaten bei fragwürdiger Indikation.

Spezieller gestaltet sich die Prävention bei Trägerinnen einer BRCA-Mutation: Aufgrund eines massiv erhöhten Lebenszeitrisikos von 70-80% ist hier eine sorgfältige Prüfung aller Verdachtsfälle ebenso obligat wie engmaschige Screeninguntersuchungen. Prophylaktische Mastektomien und Ovariectomien haben sich in ihrer Wirksamkeit für diese Patientengruppe bewährt, auch wenn aufgrund ihrer Radikalität keine allgemeine Empfehlung für oder gegen präventive operative Therapien ausgesprochen werden kann. Alternativ kann eine antihormonelle Prävention mit Tamoxifen oder Aromataseinhibitoren erwogen werden.

Sollte es trotz sämtlicher Bemühungen zur Ausbildung eines Mammatumors kommen so richtet sich das Hauptaugenmerk der sekundären Prävention auf die möglichst frühe Entdeckung des Malignoms, möglichst schon deutlich vor dem Auftreten von Symptomen. Neben den Tastuntersuchungen im Rahmen der allgemeinen Krebsvorsorge durch niedergelassene Gynäkologen haben sich hier radiologische Früherkennungsprogramme etabliert, insbesondere die Mammographie. Auch wenn diese Verfahren vor allem bezüglich ihrer Spezifität und Risikoreduktion oft in der Kritik stehen zeigen Studien in Ländern mit länger bestehenden Mammographieprogrammen (Niederlande, Finnland, Schweden) einen Mortalitätsrückgang um 25-30% (Duffy & al, Aug 2002) (Larsson & al, 22/1997) (Olsen & al, 2005 Jan 29).

Bei unklaren Mammographiebefunden kommen ergänzend sonographische und magnetresonanzbasierte Verfahren ebenso in Betracht wie Biopsien.

1.4.2. Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist ähnlich wie bei anderen solitären Tumorerkrankungen eine interdisziplinäre Herausforderung mit individuellen, stadienadaptierten Therapien. Dabei sollte die Therapie immer aus einer lokoregionären und einer systemischen Komponente bestehen.

Grundsätzlich ist immer, sofern möglich, eine Tumorentfernung anzustreben. Sofern nicht ein zu großer Tumor bzw. zu wenig verbleibendes Restbrustgewebe oder andere komplizierende Faktoren dies unmöglich machen ist die brusterhaltende Tumorentfernung (BET) heute die Therapie der Wahl. Sie sollte generell durch eine Nachbestrahlung der Brust und Biopsie des Sentinellymphknoten ergänzt werden. Heute könne ca. 70% der Patientinnen auf diese Weise behandelt werden (Kiechle, 2007).

Bei Kontraindikationen für die BET sollte unter Mitnahme von Pektoralisfaszie und axillären Lymphknoten mastektomiert werden. Bei grundsätzlich inoperablen Mammatumoren bieten sich die Optionen der Strahlentherapie und der neoadjuvanten Chemotherapie um doch noch eine operable Tumorausdehnung zu erreichen.

An lokoregionäre Therapien sollte sich bei allen Tumoren die das In-situ-Stadium bereits überschritten haben eine adjuvante Systemtherapie anschliessen. Ziel ist die Abtötung verbliebener Resttumorzellen und so die Vermeidung von Rezidiven und Fernmetastasen. Dazu bietet sich neben der Verwendung klassischer Chemotherapieschemata vor allem die Möglichkeit, je nach Rezeptorstatus der Tumorzellen endokrin mit Östrogenrezeptorenblockern wie Tamoxifen, Aromataseinhibitoren und GnRH-Analoga bzw. immunologisch/antikörperbasiert mit Trastuzumab/Herceptin zu therapieren, falls der Tumor epidermale Wachstumsfaktorrezeptoren der Gruppe HER2/neu exprimiert. Die Erstellung eines detaillierten Therapiekonzeptes ist abhängig von einer präzisen histologischen Begutachtung des Tumorgewebes und sollte nur in Zentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden.

1.5. Das metastasierte Mammakarzinom

Das Mammakarzinom stellt eine relativ rasch metastasierende Krebsentität dar. Circa 5% der Brustkrebspatientinnen zeigen bereits bei Diagnosestellung eine oder mehrere Fernmetastasen, im Verlauf der Krankheit kommt es bei rund 30% zur Metastasierung (Kiechle, 2007). Gleichwohl stellt die Fernmetastasierung wie bereits auf S.1 erwähnt einen drastischen Wendepunkt für den Erkrankungsverlauf dar: Während Patientinnen im Tumorstadium pT4 N0 M0, also maximal großem Primärtumor, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 75% aufweisen und die für die pT4 NX M0 Gruppe immer noch bei 50% liegt fällt sie doch rapide bei Vorliegen von Fernmetastasen auf 25% in der Gruppe pT_N_M1 (Bauerfeind, 2009). Damit zeigt sich der prognosebestimmende Charakter der Fernmetastasierung: Sobald auch nur eine Fernmetastase vorliegt fällt das erwartete Überleben beinahe unabhängig von Primärtumorgröße und Lymphknotenbefall rapide ab. Konsequenterweise wird bei allen Patientinnen mit Fernmetastasen (automatisch UICC – Tumorstadium IV), nicht mehr im Stadium weiter differenziert.

Grundsätzlich metastasiert das Mammakarzinom sowohl lymphogen als auch hämatogen, dementsprechend kann im Prinzip jedes Organsystem von einer Metastasierung betroffen sein. Häufige Metastasenlokalisationen sind Knochen, Lunge, Leber, ZNS und lymphatische Gewebe. Während Knochenmetastasen wohl mit am häufigsten vorkommen (bis zu 70% aller an Brustkrebs verstorbenen Patientinnen zeigten bei Obduktionen einen Befall der Knochen (Galasko, 1981)), so sind vor allem Leber-, Lungen- und ZNS-Metastasen aufgrund ihrer räumlichen Nähe zu vulnerablen Strukturen für rapide Zustandsverschlechterungen und Todesfälle verantwortlich. Gleichwohl bringt jeder Metastasentyp seine eigenen klinischen Symptome und Belastungen für die Patientinnen mit sich und bedarf daher detaillierter Betrachtung.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Symptomen, Prognosen und der Therapie von Knochen-, Lymphknoten- und Weichgewebismetastasen.

1.5.1. Lymphknotenmetastasen

Häufigster Metastasierungsweg überhaupt ist die Absiedelung in die lokoregionären Lymphknoten, in Erhebungen des Tumorzentrums München zeigten 34% aller Patientinnen einen Lymphknotenbefall (Bauerfeind, 2009). Am häufigsten werden dabei axilläre Lymphknotenmetastasen gefunden, wobei bevorzugt Tumoren der beiden medialen Quadranten auch nach retrosternal, paraaortal und supraklavikulär metastasieren. Um dem Rechnung zu tragen zählen eine Tastuntersuchung der Axilla bei jeder Vorsorge bzw. jedem Verdachtsfall sowie wahlweise die Exstirpation des Sentinel-Lymphknotens bzw. die Entfernung aller befallenen Knoten im Rahmen der operativen Therapie des Mammakarzinoms heute zum Standard. Bei sämtlichen Staging- und Nachsorgeterminen sollte gewissenhaft auf das Vorliegen verdächtiger Lymphknotenkonglomerate geachtet werden, suspekte Befunde bedürfen der unmittelbaren Abklärung. Für leicht zugängliche Lokalisationen hat sich die operative Entfernung der suspekten Lymphknoten etabliert, tieferliegende (z.B. paraaortale) Läsionen können bestrahlt werden.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Einteilung der Lymphknotenmetastasen gemäß der TNM-Stadieneinteilung: So zählen Metastasen im direkten Lymphabflussgebiet des Tumors, insbesondere die der ipsilateralen Axilla als befallene Lymphknoten und werden unter N 1-3 geführt. Metastasen in anderen Lymphknotenstationen werden als Fernmetastasen gewertet und mit M 1 bezeichnet.

1.5.2. Knochenmetastasen

Aufgrund seiner ausgeprägten Durchblutung, der feinen Kapillarstruktur und der fortwährenden Auf- und Umbauprozesse ist auch das Skelettsystem äußerst anfällig für Metastasen. Hierbei zeigt sich vor allem eine auf den Körperstamm betonte Verteilung mit Häufung an Schädel, Wirbelsäule, Becken und Rippen. Extremitäten sind seltener betroffen, innerhalb der Gliedmaßen steigt die Auftrittswahrscheinlichkeit von distal nach proximal. Wie auch andere hochaggressive Krebsarten zeigt auch das Mammakarzinom häufig osteolytische

Metastasen. Durch das Auftreten von stammbetonten Osteolysen größeren Ausmaßes kommt es infolge der großen statischen Belastung häufig zur Ausbildung pathologischer Frakturen, insbesondere in den kaudalen Wirbelsäulenabschnitten, dem Becken und dem proximalen Femur. Die daraus resultierenden Schmerzen und Bewegungseinschränkungen sind für die Patientinnen mit einem enormen Leidensdruck verbunden und stellen im Rahmen des palliativen Ansatzes des bestmöglichen Erhalts der Lebensfähigkeit und Schmerzfreiheit einen Hauptansatzpunkt dar. Therapie der Wahl sind orale oder intravenöse Bisphosphonate und die Bestrahlung der Osteolysen. In speziellen Fällen kommen endoprothetische Lösungen aus der Tumororthopädie zum Zuge. Ob die Applikation des monoklonalen Antikörpers Denosumab bei der Therapie bestimmter Metastasenformen Vorteile gegenüber Bisphosphonaten bietet ist derzeit Gegenstand klinischer Studien, zum jetzigen Zeitpunkt erscheinen die Resultate beider Gruppen vergleichbar (Steger & Bartsch, September 2011) (Lipton, 2010).

1.5.3. Hautmetastasen

Als weitere häufige Erscheinungsform sollten im Rahmen dieser Arbeit Patientinnen mit Metastasen der Haut untersucht werden. Diese zeigen diverse Erscheinungsformen, in aller Regel handelt es sich dabei aber um knotige Indurationen, Ulzerationen oder diffuse Rötungen der Haut, die vermehrt im Bereich der eventuell vorhandenen OP-Narbe auftreten, prinzipiell aber an jedem Körperabschnitt beobachtet werden können. Die Unterscheidung zum Lokalrezidiv ist in diesen Fällen nicht immer exakt zu treffen.

Aufgrund der vielfältigen Erscheinungsformen der cutanen Metastasierung sind grundsätzlich Exantheme und sonstige unerklärte Hautveränderungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom bis zum Beweis des Gegenteils als malignitätsverdächtig einzustufen. In unklaren Fällen sollte insbesondere bei schnellem Wachstum der betreffenden Läsion zügig durch eine Gewebsentnahme eine exakte histopathologische Diagnose angestrebt werden.

Hautmetastasen sind aufgrund der guten Zugänglichkeit hervorragend für radiotherapeutische Behandlungsansätze geeignet, zumal im Bereich der Cutis hohe Bestrahlungsdosen mit sehr niedriger Eindringtiefe appliziert werden können. Bei solidem Metastasenwachstum und Unmöglichkeit einer weiteren Bestrahlungstherapie kann eine chirurgische Resektion angestrebt werden. Bei limitierter Größenausdehnung kann die Komplettresektion als Therapie der Wahl angesehen werden.

2. Material und Methoden

Der Einfluss der unterschiedlichen tumorspezifischen Faktoren und der Präsentation der Erstmanifestation der Metastasierung auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit Metastasen von Knochen, Lymphknoten und Haut sollte in dieser Arbeit untersucht werden.

Im Detail wurden dabei folgende Faktoren auf einen eventuellen Einfluss geprüft:

- Wesentliche Charakteristika der Primärtumoren
- Anzahl der metastatisch befallenen Skelettabschnitte bzw. Lymphknotengebiete
- Verteilung der metastatisch betroffenen Skelettabschnitte bzw. Lymphknotengebiete
- Häufigkeit multipler Metastasierung zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose
- Häufigkeit der verschiedenen Symptome
- Insbesondere Häufigkeit des Symptoms Hyperkalziämie bei ossär metastasierten Patientinnen
- Arten, Häufigkeiten und Effizienz lokaler und systemischer Therapien im Zeitverlauf

2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Auswertung von Krankenakten durchgeführt. Dazu wurden aus der Brustkrebsdatenbank des Klinikums Großhadern Patientinnen nach folgenden Einschlusskriterien identifiziert:

- Patientinnen mit primärem Mammakarzinom
- Bestätigtes Vorliegen von Fernmetastasen
- Beteiligung der Knochen, der Lymphknoten, der Cutis oder einer beliebigen Kombination derselben im Rahmen der Erstdiagnose der Metastasierung
- Ersttherapie der Metastasen im Klinikum Großhadern
- Datum der primären Metastasierung 1991 – 2007

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen von viszeralen oder ZNS-Metastasen bei Erstdiagnose der Metastasierung
- Start der palliativen Therapiemaßnahmen auswärts
- Axilläre Lymphknotenmetastasen der betroffenen Seite (die als isoliertes regionäres Rezidiv und nicht als Fernmetastasen gewertet werden)

Daraus ergab sich zunächst ein Patientenkollektiv von 425 Patientinnen, von denen weitere 22 nach genauerer Prüfung der Aktenlage von der Studie ausgeschlossen werden mussten. Die genaue Aufstellung der Ausschlüsse gliedert sich wie folgt:

- 6 Patientinnen zeigten zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose bereits zusätzliche hepatische oder anderweitige viszerale Metastasen
- 11 Patientinnen wählten zur Therapie ihrer Metastasen ein unbekanntes Klinikum, bezüglich des weiteren Verlaufes war daher keine exakte Dokumentation vorhanden
- 4 Patientinnen hatten nach genauer Überprüfung keine Fernmetastasen, 3 von ihnen zeigten lediglich Lymphknotenmetastasen der ipsilateralen Axilla, 1 Patientin war aufgrund eines Metastasenverdachts in die Datenbank

aufgenommen worden, allerdings bestätigte sich dieser Verdacht im weiteren Verlauf nicht.

- 1 Patientin zeigte bereits 1988 erste Metastasen, die Dokumentation war darüber hinaus aufgrund der langen Zeitspanne unzureichend

Auch wenn das männliche Geschlecht nicht als Ausschlusskriterium formuliert wurde waren sämtliche beobachteten Patientinnen weiblich, was sich einzig in der deutlich höheren Häufigkeit des Mammakarzinoms bei Frauen begründet.

2.2. Datensammlung

Da sämtliche Patientinnen im Klinikum Großhadern therapiert worden waren existierten von jeder Patientin Patientenakten im Ärztlichen Zentralarchiv des Klinikums. Der Großteil dieser Akten war mittlerweile mikroverfilmt worden, allerdings lagen die Akten der Jahre 2006 und jünger in der ursprünglichen Papierform vor. Diese Patientenakten, insbesondere die die während des Klinikaufenthaltes im Rahmen der Metastasendiagnose und Ersttherapie angefertigt wurden, wurden anhand der oben formulierten Fragestellung überprüft. Anhand der daraus gewonnenen Daten wurde mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 19 von IBM eine Datenbank angefertigt. In dieser Datenbank wurden die einzelnen Fälle auf insgesamt 201 Variablen überprüft, dabei bezogen sich 62 direkt auf den Verlauf der Metastasierung, die verbleibenden 139 erfassten neben allgemeinen Patientendaten (Name, Geburts- und Todesdatum) Parameter bezüglich des Primärtumors und des Spätverlaufs (Eventuelle sekundäre und tertiäre Metastasierungen).

Die Patientenakten wurden unter anderem auf folgende Fragen hin untersucht:

- Art, Anzahl und Lokalisation der Metastasen
- Vorliegen von Symptomen/Art der Symptome bei Diagnose der Metastase
- Durchführung einer operativen Therapie, Bisphosphonat- oder Bestrahlungstherapie der Metastasen

- Vorliegen pathologischer Frakturen
- Erfassung des Serumkalziumspiegels
- Erfassung eines eventuellen Progressions- und Todeszeitpunktes sowie des Datums der ersten Bestrahlung

Dabei bezogen sich sämtliche Fragestellungen auf einen Zeitraum von 3 Monaten vor bzw. nach der Metastasendiagnose, d.h. Patientinnen, die beispielsweise erst 10 Monate nach Bekanntwerden der Metastase eine Bisphosphonattherapie erhielten wurden als Bisphosphonat-negativ geführt. Einzige Ausnahme bildet die Verordnung einer Bestrahlungstherapie: da in diesem Zusammenhang der jeweilige Beginn der Bestrahlungstherapie genau dokumentiert wurde konnte auf eine solche Einschränkung verzichtet werden. Allerdings wurde hierbei zwischen Patientinnen unterschieden, die vor Auftreten einer Tumorprogression bestrahlt worden waren und solchen, die erst nach Progredienz der Metastasen eine Bestrahlung erhielten. Sofern die erste Bestrahlung und die Tumorprogression im selben Monat stattfanden wurden ein „gleichzeitiges Ereignis“ vermerkt, um die Grenzfälle exakt zu dokumentieren. Die gesammelten Daten wurden mit Ausnahme der Zeitintervalle nominalskaliert.

Falls bei den zu ermittelnden Zeitpunkten nur der Monat, nicht aber der genaue Tag dokumentiert war, so wurde der 15. eines jeden Monats als Termin verwendet da dieses Datum bei identischer Auftrittswahrscheinlichkeit für jeden Tag eines Monats als „Mittelwert“ angesehen werden kann. Dieses Verfahren fand nur bei Bestrahlungs- und Progressionszeitpunkten Anwendung, sämtliche Todesdaten konnten exakt ermittelt werden.

2.3. Auswertung

Sämtliche Daten wurden mit Hilfe von IBM SPSS 19 ausgewertet. Um den Einfluss der diversen Kovariablen (Art der Metastasierung, Symptome bei Diagnosestellung, Strahlen- oder Bisphosphonattherapie, etc.) auf das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben darzustellen wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet, Signifikanzen wurden mit dem Log-Rank-Test ermittelt. Das Patientenkollektiv war zuvor nach Art der Metastasierung in drei Gruppen (Knochen/Weichgewebe/Kombination) geteilt worden, um weitere Unterschiede je nach Art der Metastasierung zu prüfen. Sämtliche Zeitintervalle waren zuvor als Differenz der jeweiligen Zeitpunkte errechnet und in Monaten angegeben worden.

Für die Berechnung einfacher Häufigkeiten bzw. Verteilungen wurden Häufigkeitstabellen erstellt; Mittelwert, Median und Standardabweichung wurden bestimmt.

Der Befall der unterschiedlichen Knochen- oder Lymphknotenstationen wurde der Vereinfachung wegen in regionale Gruppen aufgeteilt.

So wurden für Skelettmetastasen neun Areale definiert, die jeweils für den Befall eines jeweiligen Skelettabschnittes standen: Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Beckengürtel, Schultergürtel (inkl. Sternum), Schädelknochen, Rippenthorax, obere und untere Extremität. Metastasen in Becken, Wirbelsäulenabschnitten und unterer Extremität wurden zusätzlich als „Befall tragender Skelettabschnitte“ zusammengefasst und den „nichttragenden“ Abschnitten gegenüber gestellt.

Für die Verteilung der Lymphknotenmetastasen wurde dasselbe Verfahren gewählt, hier wurden 5 verschiedene Lymphknotenregionen erfasst: supraklavikuläre Lymphknoten, cervicale LK, parasternale LK, LK in tiefen Regionen (paraaortal bzw. hilär und tief mediastinal), sowie axilläre LK der kontralateralen Seite.

Cutane Metastasen wurden in Thoraxwand- und Narbenrezidive, sowie als Gegengruppe in distante, d. h. Metastasen außerhalb des Areals der Brustdrüse, bzw. der regionalen Thoraxwand, unterschieden.

3. Ergebnisse

3.1. Metastasentypen und Gesamtüberleben

Nach Prüfung der Ausschlusskriterien verblieben 403 Patientinnen in der Auswertung, davon zeigten 106 Metastasen der Lymphknoten oder Cutis, 269 hatten nur Knochenmetastasen. 28 Patientinnen wiesen kombinierte Metastasierungen von Knochen und Haut bzw. lymphatischen Geweben auf. Die mediane Überlebenszeit lag im Gesamtkollektiv bei 34 Monaten.

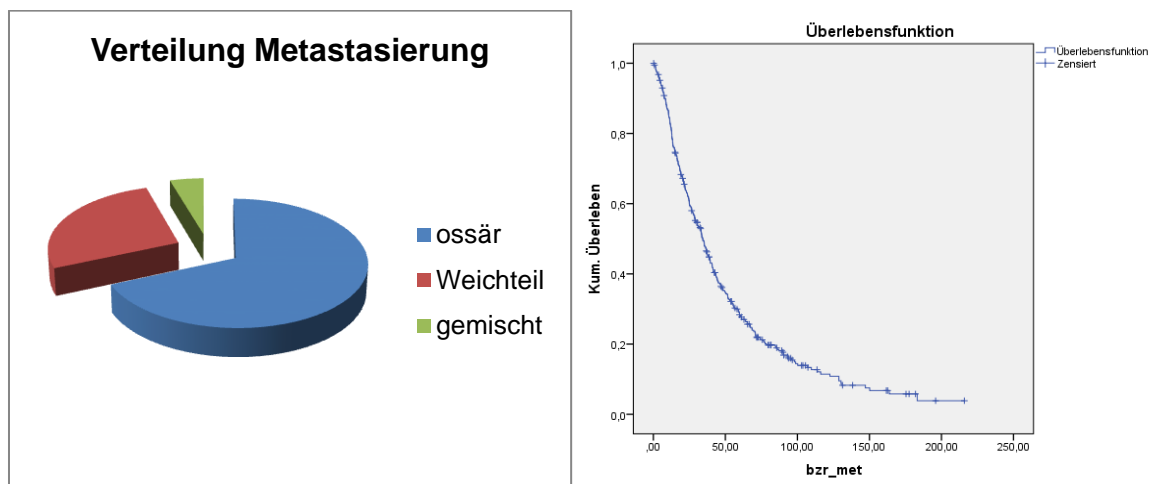


Abb.1: Verteilung der verschiedenen Metastasentypen und Überlebensrate des Gesamtkollektivs

3.2. Altersverteilung

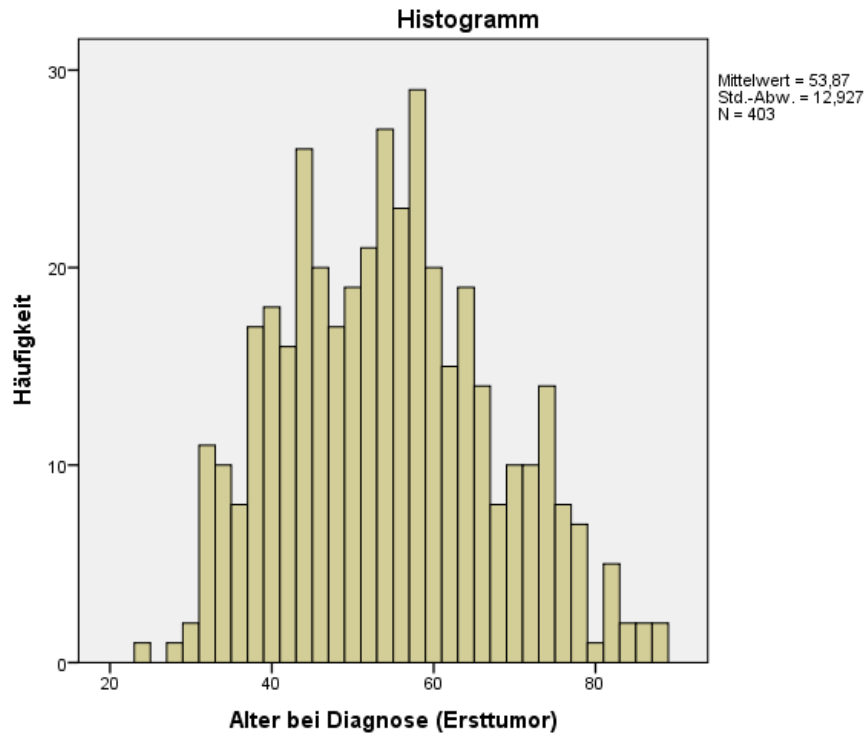


Abb. 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Bezüglich der Altersverteilung zeigte sich eine homogene Verteilung um ein medianes Alter von 54 Jahren. Die jüngste Patientin war bei Diagnose des Primärtumors 24, die älteste 88 Jahre.

3.3. Primärtumordaten

Zusätzlich zu metastasenspezifischen Parametern (s.u.), die im Mittelpunkt dieser Arbeit standen, wurden auch Daten zum primären Brusttumor erfasst. Dazu zählten die Einteilung nach Tumorgröße, Nodalstatus und Fernmetastasierung (TNM-Einteilung), der Rezeptorstatus (Östrogen, Progesteron und – falls vorhanden – HER2/neu) sowie das Grading. Dabei bezogen sich alle erfassten Angaben auf den Zeitpunkt der Primärtumordiagnose.

Aufgeschlüsselt nach Metastasierungstyp ergaben sich folgende Verteilungen:

	Ossäre Metastasen		Weichteil- metastasen		Gemischte Gruppe		gesamt	
	269		106		28		403	
T-Stadium								
pT iS	1	1%			1	4%	2	1%
pT 1	64	24%	32	33%	6	24%	102	27%
pT 2	106	42%	40	41%	13	52%	159	42%
pT 3	36	14%	9	9%	3	12%	48	13%
pT 4	45	18%	15	15%	2	8%	62	16%
pT 0	2	1%	2	2%			4	1%
unbekannt	14		9		3		26	
N-Stadium								
0 LK	56	21%	28	27%	5	18%	89	23%
1-3 LK	69	26%	20	20%	12	43%	101	25%
4-9 LK	52	20%	18	18%	3	10%	73	19%
10 + LK	58	22%	27	26%	3	11%	88	22%
unbekannt	23	11%	10	10%	5	18%	38	11%
M-Stadium bei Erstdiagnose des Tumors (M1: bereits bei Erstdiagnose metastasiert, M0: erst sekundär metastasiert)								
M 0	175	65%	90	85%	23	82%	288	71%
M 1	94	35%	16	15%	5	18%	115	29%
Grading								
Grad 1	5	2%	0		0		5	1%
Grad 2	136	51%	32	30%	14	50%	182	45%
Grad 3	106	39%	66	62%	9	32%	181	45%
unbekannt	22	8%	8	8%	5	18%	35	9%

	Ossäre Metastasen		Weichteil- metastasen		Gemischte Gruppe		Gesamt	
	269		106		28		403	
Östrogenrezeptorstatus								
positiv	186	69%	42	40%	11	39%	239	59%
negativ	60	22%	54	51%	11	39%	125	31%
unbekannt	23	9%	10	9%	6	22%	39	10%
Progesteronrezeptorstatus								
positiv	168	62%	31	29%	10	36%	209	52%
negativ	78	29%	64	60%	12	43%	154	38%
unbekannt	23	9%	11	11%	6	21%	40	10%
HER2/neu – Status								
1+	23	14%	2	2%	2	7%	27	7%
2+	19	8%	1	1%			20	6%
3+	16	7%	21	20%	4	14%	32	8%
negativ	37	6%	21	20%	6	22%	64	16%
unbekannt	174	65%	61	57%	16	57%	251	63%

Tab. 2: Verteilung der Primärtumordaten

Es zeigte sich bezüglich der wesentlichen Primärtumorcharakteristika mit zwei Ausnahmen eine weitgehend ähnliche Verteilung in allen drei Gruppen.

In der Gruppe mit isolierter Knochenmetastasierung kamen deutlich häufiger Primärtumoren vor, die rezeptorpositiv waren, sowohl in Bezug auf Östrogen- sowie auch auf Progesteronrezeptoren ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test).

Auch bezüglich des Gradings zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikant niedrigerer Anteil von schlechtdifferenzierten Primärtumoren im Vergleich zu Patientinnen mit Weichgewebemetastasen ($p = 0,02$, Chi-Quadrat-Test).

In allen drei Subgruppen war leider bei über 50% der Patientinnen der HER2/neu-Status unbekannt. Die Gründe hierfür lagen im Wesentlichen darin, dass ein wesentlicher Teil der Patientinnen vor Einführung einer routinemäßigen Testung dieses Merkmals erkrankt und behandelt worden waren. In der Folge wurde daher darauf verzichtet diesen Faktor in Auswertungen einzubeziehen.

3.4. Verteilung der Metastasen und metastasenbedingten Symptome

3.4.1. Verteilung bei Lymphknoten- bzw. gemischter Metastasierung

Die Häufigkeit des Befalls der einzelnen Skelettabschnitte bzw. Lymphknotengebiete wird in den folgenden Tabellen dargestellt. Die Anzahl befallener Lymphknotenregionen zeigt Abb. 3:

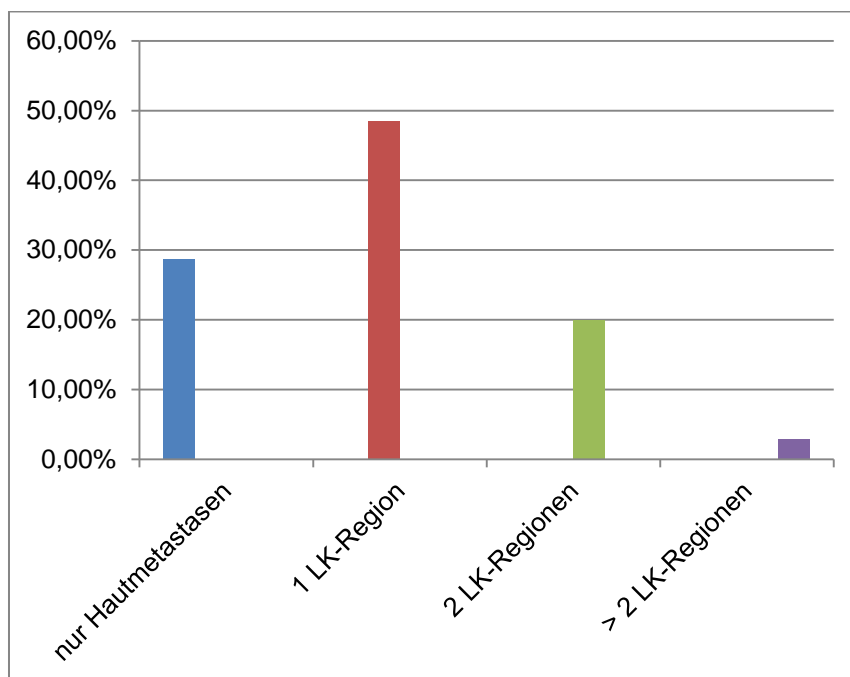


Abb. 3: Anzahl gleichzeitig betroffener Lymphknotenregionen zum Diagnosezeitpunkt der Metastase

Damit zeigt sich, dass der größte Teil der Patientinnen in unserem Kollektiv zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose nur in einem Lymphknotengebiet befallen war. Die hohe Zahl von Patientinnen ohne Lymphknotenbefall erklärt sich durch die Fälle mit isolierter Hautmetastasierung. Ein Großteil der Patientinnen wurde zu einem Zeitpunkt behandelt, als die Durchführung von PET-CT-Untersuchungen nicht möglich oder noch sehr unüblich war. Auch war die Qualität der konventionellen Schnittbildgebung nicht vergleichbar mit heutigen Standards, so dass natürlich von

einer hohen Dunkelziffer nicht erkannter befallener LK-Regionen ausgegangen werden muss.

Eine Auswertung der befallenen Lymphknotengebiete nach Häufigkeit ergab Folgendes:

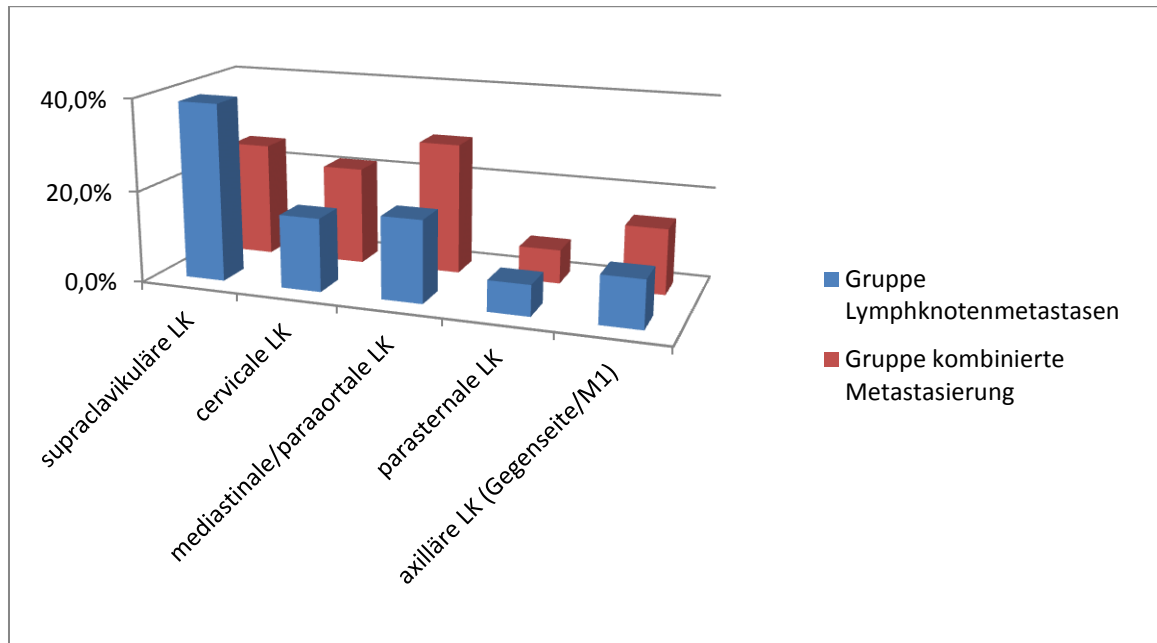


Abb. 4: Verteilung der Lymphknotenmetastasen nach Lymphabflussgebieten

Damit waren die supraclaviculären Lymphknoten mit 39% mit Abstand am häufigsten befallen, gefolgt von den mediastinalen Lymphknotenstationen (18%). Demgegenüber stand in der Gruppe der kombinierten Metastasierung ein deutlich häufigerer Befall von mediastinal gelegenen Arealen (29%) bei einer supraclaviculären Beteiligung von 25% der Fälle.

Abschließend sollte ermittelt werden, welche Kombination mehrerer Lymphknotenmetastasen besonders häufig vorkamen. Auf die tabellarische Darstellung wurde hier aufgrund der vielen möglichen Kombinationen und der daraus folgenden Unübersichtlichkeit verzichtet werden. Die beiden häufigsten Kombinationen waren (nur mehrfache Metastasierung aufgeführt):

- Gleichzeitige supraclaviculäre und cervikale Metastasierung: 7%

- Kombinierte Metastasierung in oberflächliche (parasternale) und tiefe mediastinale Lymphknoten: 2%

3.4.2. Verteilung bei Knochenmetastasen

Eine vergleichbare Auswertung wurde auch bei den Patientinnen mit ossären Metastasen vorgenommen, das Skelett wurde dazu in die in Abschnitt 2.3. aufgeführten Abschnitte aufgeteilt.

Zuerst wurde wiederum geprüft, wie viele Skelettabschnitte gleichzeitig zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose befallen waren:

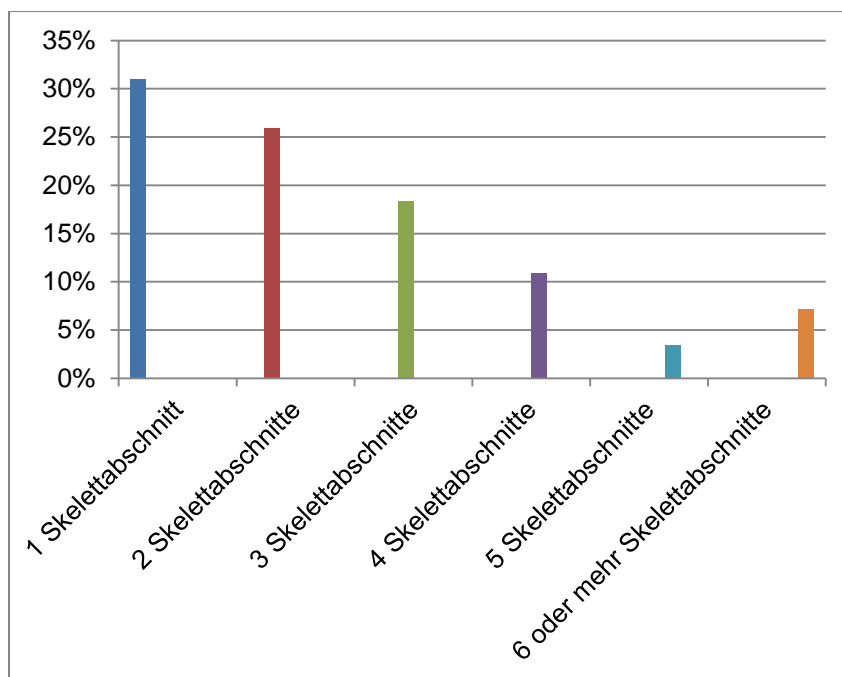


Abb.5: Anzahl gleichzeitig betroffener Skelettabschnitte zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose

Auch in dieser Auswertung zeigte sich eine Häufung isolierter Metastasen, gleichwohl war das Ergebnis hier weniger deutlich ausgeprägt. Die regionale Verteilung der Metastasen kann aus Abb. 6 entnommen werden.

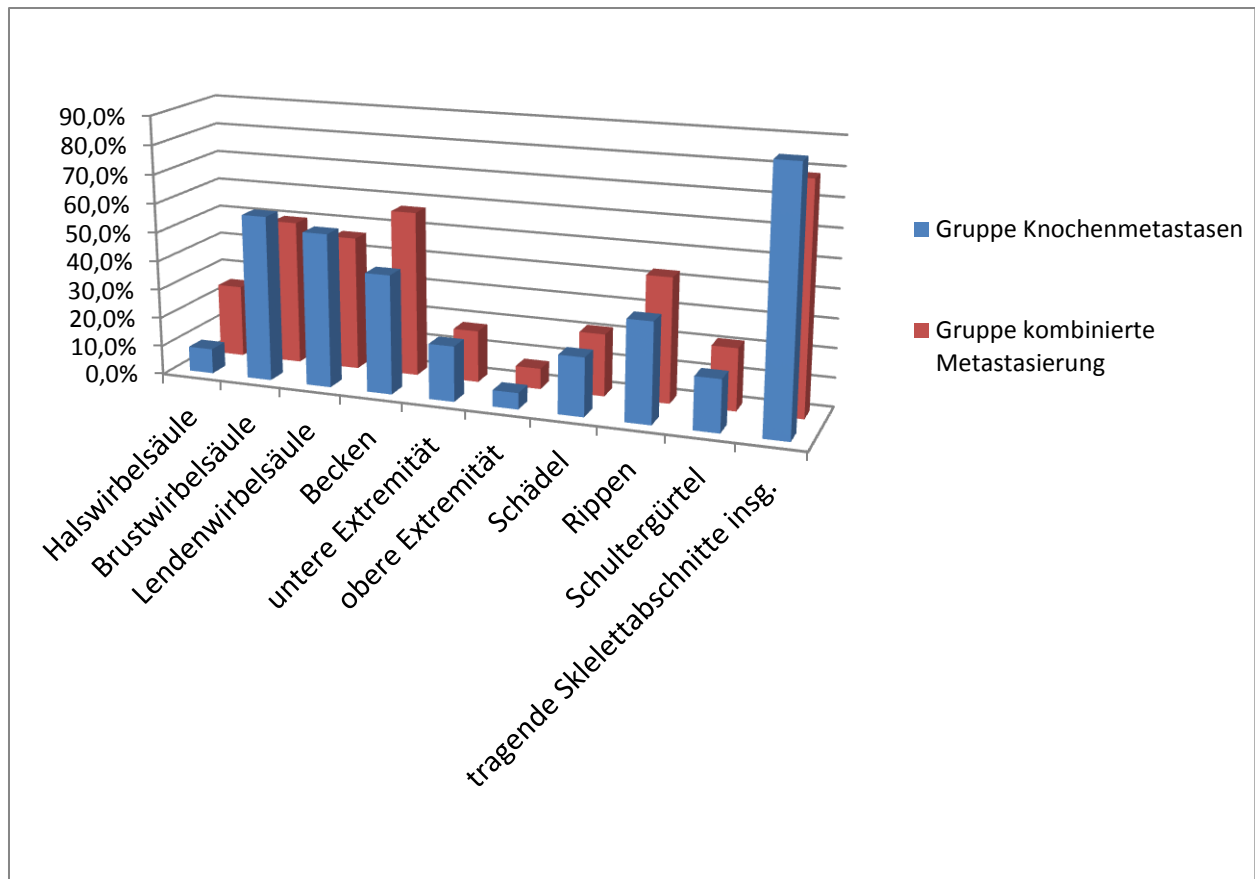


Abb. 6: Verteilung der Knochenmetastasen nach Skelettabschnitten

Hierbei zeigte sich eine leichte Häufung von Beckenmetastasen in Gruppe der kombinierten Metastasierung (57%), während bei den rein ossär metastasierten Patientinnen die Brustwirbelsäule mit ebenfalls 57% die am häufigsten befallene Lokalisation war. In 88% (rein ossär) bzw. 79% (gemischt) der Fälle fand sich mindestens eine Metastase in einem der tragenden Skelettabschnitte.

Danach wurden auch hier die häufigsten Metastasierungskombinationen ermittelt.

- Mit 9% aller Fälle kam hierbei die kombinierte Metastasierung in Brust- und Lendenwirbelsäule vor.
- In 4% der Fälle waren sowohl Brust- und Lendenwirbelsäule als auch das knöcherne Becken betroffen.

3.4.3. Metastasenbedingte Symptome

Eine der wesentlichen Fragestellungen dieser Arbeit war es, die Häufigkeit von metastasenbedingten Symptomen zu untersuchen. Dazu wurden die Krankenakten auf entsprechende Vermerke und Dokumentationen geprüft.

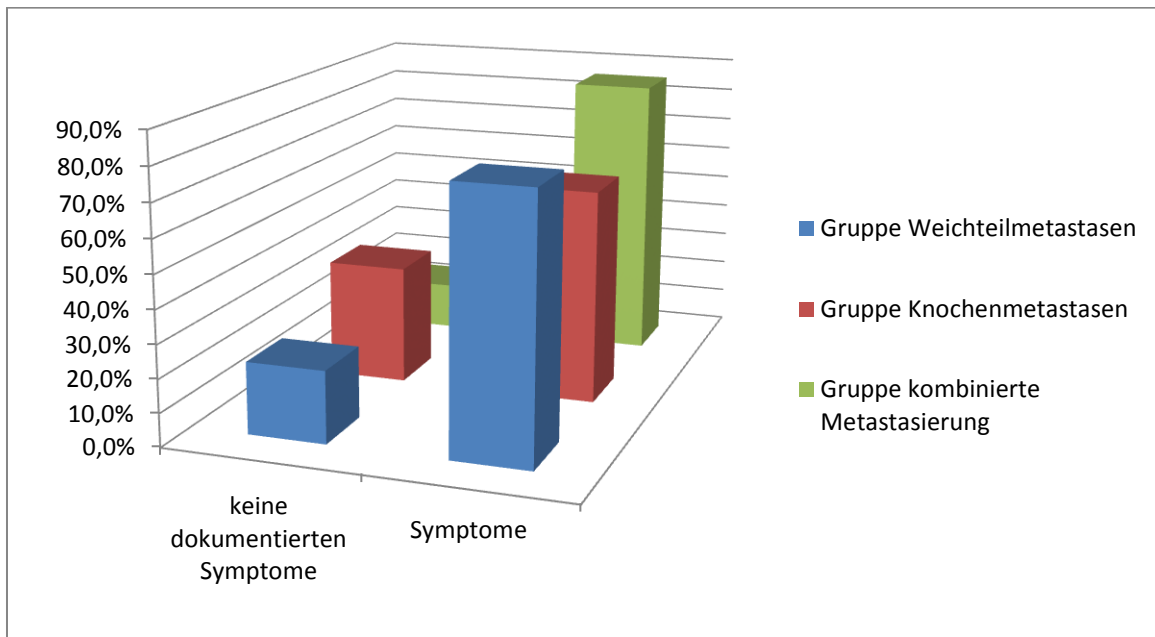


Abb. 7: Anzahl symptomatischer Patientinnen in allen drei Gruppen

Damit waren in allen drei Gruppen die symptomatischen Patientinnen in der Mehrzahl. Doch auch die Art der Symptome wurde erfasst und stellte sich wie folgt dar:

Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen zeigten in der Regel (68% der Fälle) lokale Beschwerden im Sinne von Schwellungen, Schluckbeschwerden, Globusgefühlen sowie lokalem Schmerz oder Druck. Bei Patientinnen mit Knochenbefall standen Skelettschmerzen, teils bewegungsabhängig, meist jedoch auch in Ruhe, stark im Vordergrund (59%). Bei Patientinnen mit kombinierter Metastasierung zeigte sich auch eine Kombination der jeweils häufigsten Leitsymptome: Knochenschmerzen zeigten 32% der Fälle, lokale Beschwerden traten bei 39% der Frauen auf.

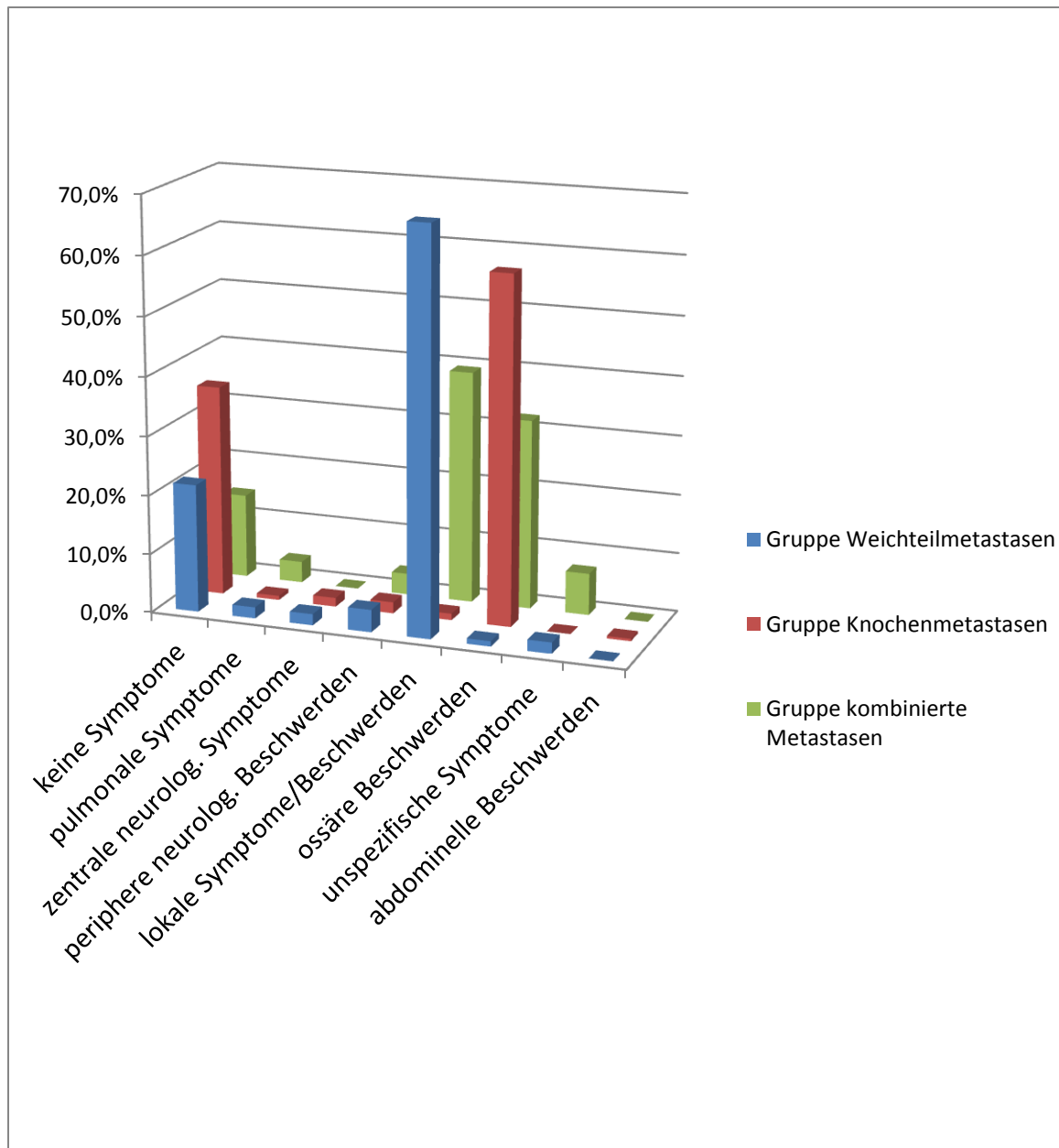


Abb. 8: Häufigkeiten verschiedener metastasenbedingter Leitsymptome

Da in der Literatur maligne Tumoren des Skelettsystems häufig mit Hyperkalziämien in Verbindung gebracht werden wurde für Patientinnen mit Befall des Skeletts, falls vorhanden, der Serumkalziumspiegel erfasst. In der Gruppe der Patientinnen mit isolierter Knochenmetastasierung lag bei genau 100 Patientinnen kein Serumkalziumwert vor, in der Gruppe mit gemischter Metastasierung war in 11 Fällen kein Wert dokumentiert worden, so dass also 169 bzw. 17 Patientinnen zur Auswertung herangezogen wurden.

Es zeigte sich im vorliegenden Kollektiv folgende Verteilung:

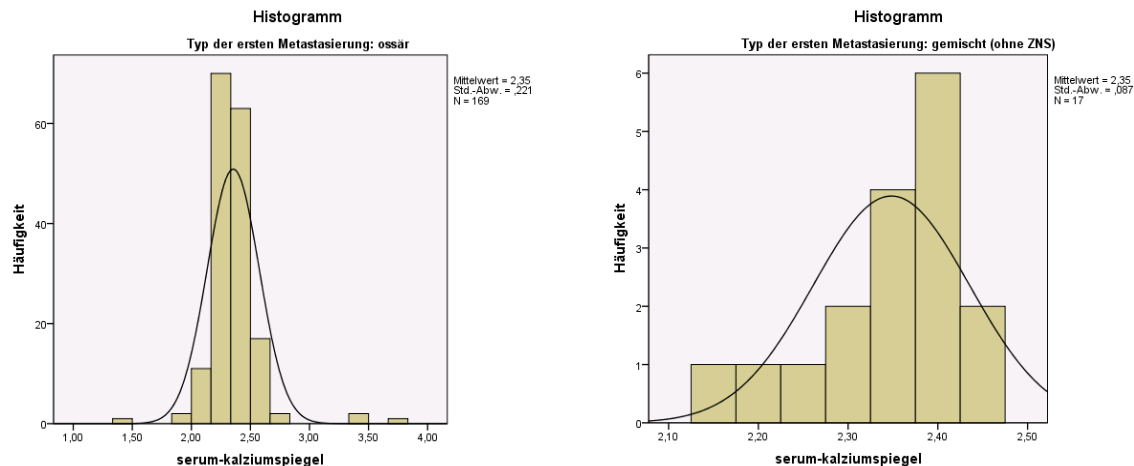


Abb. 9: Serumkalziumspiegel bei Patientinnen mit ossärer und kombinierter Metastasierung

Damit fand sich in beiden Fällen der physiologische Mittelwert 2,35 mmol/l, lediglich in der Gruppe der isoliert ossär Metastasierten fanden sich bei 169 untersuchten Patientinnen 9 Hyperkalzämien mit einem Meßwert > 2,60 mmol/l (5%), davon 6 mit einem Wert bis 2,77 mmol/l (3%) und nur 3 Patientinnen jenseits davon (2 x 3,40 mmol/l, 1 x 3,67 mmol/l; entspricht 2%).

3.4.4. Pathologische Frakturen

Die Häufigkeit pathologischer Frakturen wurde nur für den Zeitraum der initialen Diagnose untersucht, d.h. das nur Frakturen gewertet wurde, die entweder zur Diagnose der Knochenmetastasierung führten oder innerhalb von 3 Monaten ab Diagnosestellung auffielen. Dadurch sollte verhindert werden, dass im Zeitverlauf variable Therapiestrategien der Metastasierung (z.B. Einsatz von Bisphosphonaten, s.u.) zu einer Verzerrung des Bildes führt. Diese zeigten sich bei 80 von 269 Patientinnen mit rein ossären Metastasen und 10 von 28 Patientinnen mit gemischter Metastasierung (entsprechend 30% bzw. 36%).

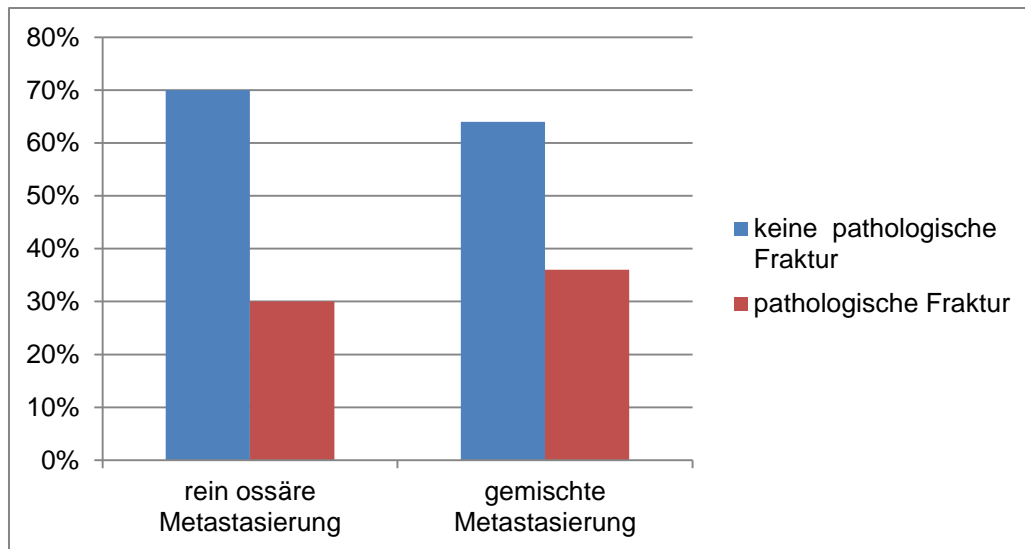


Abb. 10: Häufigkeiten von pathologischen Frakturen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen

3.5. Lokale und systemische Therapie

Die Häufigkeit der verordneten primären Therapien, sofern sie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose der Metastasierung begann, wurde erfasst. Es wurden Kreuztabellen erstellt und darin jeweils pro Kalenderjahr die verordnete Systemtherapie dargestellt. Aufgrund der Größe der Tabellen findet sich hier nur eine Zusammenfassung. Die Durchführung von Folgetherapien war nicht Bestandteil dieser Untersuchung.

3.5.1. Systemtherapie

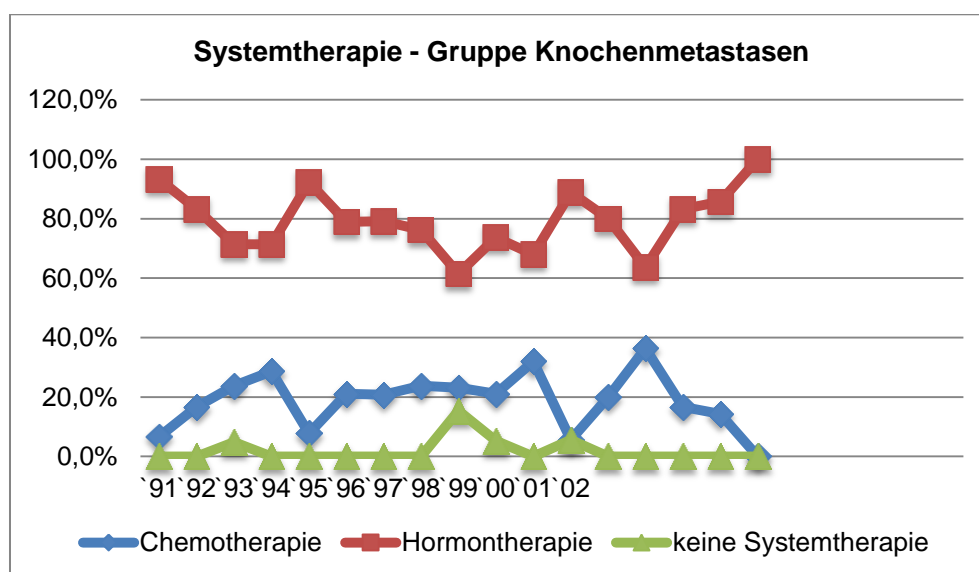
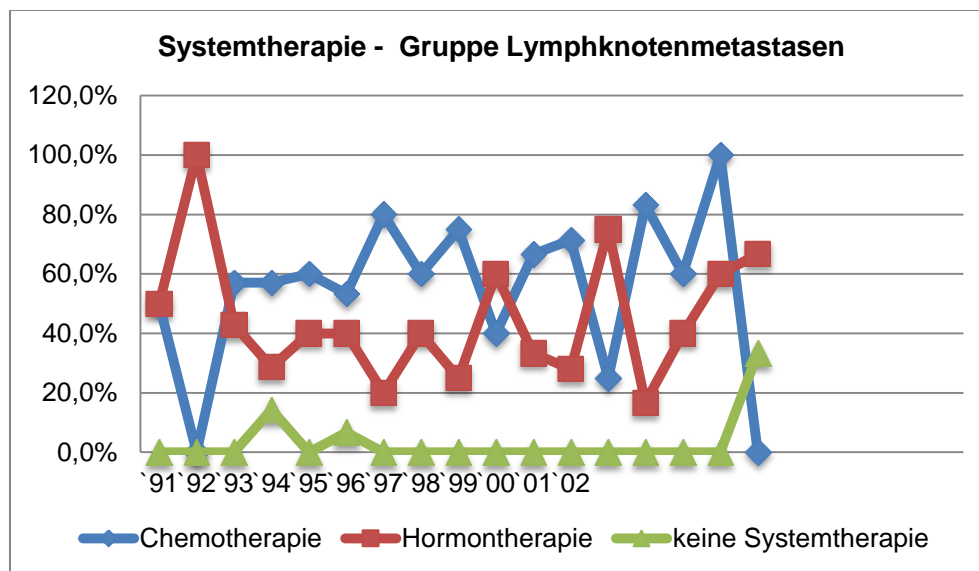
Es wurde hierbei der primäre Therapieansatz erfasst, Therapieumstellungen, insbesondere von Hormon- auf Chemotherapie bei gravierenden Krankheitsverläufen wurden jedoch mehrfach beobachtet.

In der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasen wurden insgesamt 58% der Fälle mittels Chemotherapie behandelt, 39% erhielten eine Hormontherapie und 3% blieben zunächst ohne systemische Behandlung. Eine zeitliche Veränderung bezüglich der Therapieformen konnte nicht beobachtet werden, auch wenn in zwei

Jahren ein völliger Verzicht auf Chemotherapien zu beobachten ist. Allerdings findet sich in beiden Jahren eine geringe Gesamtfallzahl (3; 4).

In der Gruppe der Patientinnen mit Knochenmetastasen dominierte hingegen eindeutig die Hormontherapie mit einer mittleren Verordnungsquote von 78% gegenüber 20% Patientinnen mit primärer Chemotherapie. 2% erhielten auch hier zunächst keine systemische Therapie.

Patientinnen mit kombinierter Metastasierung wurden im vorliegenden Kollektiv grundsätzlich systemisch behandelt, etwa zu gleichen Teilen mit einer Hormon- (46%) oder Chemotherapie (54%).



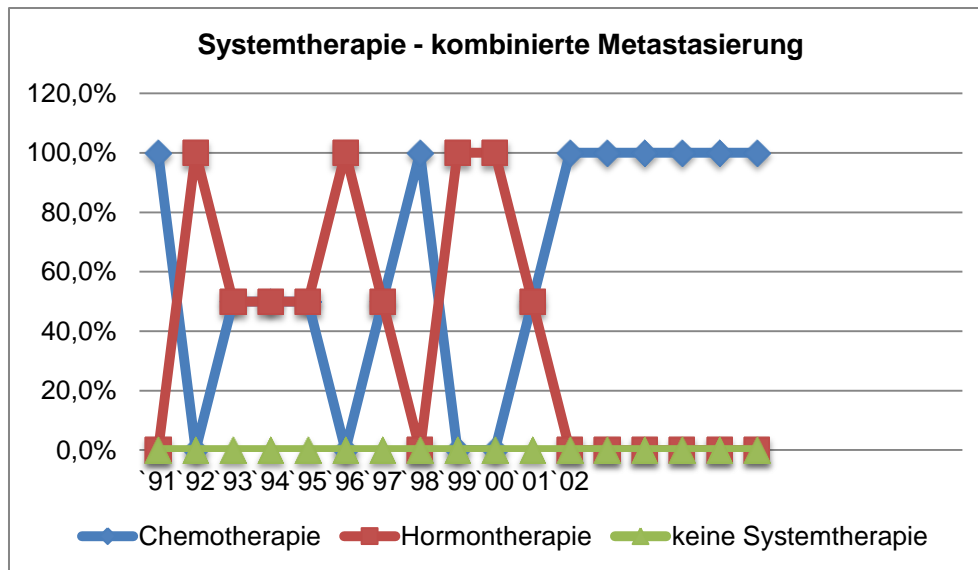


Abb. 11 - 13: Häufigkeiten verschiedener Systemtherapien im zeitlichen Verlauf

3.5.2. Lokale Therapien der Metastasen

Von allen zur Verfügung stehenden Therapieansätzen beim Management des metastasierten Mammakarzinoms wurden in unserer Studie nur die zwei Bedeutendsten beobachtet: Die operative Entfernung bzw. Verkleinerung und die Bestrahlung. Neuere und selten angewandte Methoden wie die Tumorembolisation und Hochfrequenzablationen kamen ebenso wenig zum Einsatz wie laserchirurgische Verfahren und finden eher bei hepatischer Metastasierung Verwendung.

Einen Zwitterstatus hatte die Verordnung von Bisphosphonaten bei Patientinnen mit ossären Filae: wenngleich die Applikation auf systemischem Wege (oral, parenteral) geschah, so richtete sich die Therapie, anders als hormonelle oder Chemotherapieschemata, doch in erster Linie auf die Knochenmetastasen ohne Einfluss auf die Prognose zu nehmen. Das Hauptziel der Bisphosphonattherapie ist die Stabilisierung des Knochenskeletts durch Abbauphemmung und zielt damit im Wesentlichen auf die Symptomkontrolle durch Reduktion von Schmerzen und Frakturgefahr. Daher soll diese Wirkstoffgruppe an dieser Stelle ebenfalls als „lokale“ Therapie näher beleuchtet werden.

3.5.2.1. Operative Therapie und Radiotherapie

65% aller Lymphknotenmetastasen wurden in irgendeiner Form operiert, davon 48% mit kurativer Intention, d.h. erreichter R0-Resektion, in 52% der Fälle handelte es sich um Lymphknotenbiopsien zu diagnostischen Zwecken. Bezüglich der Strahlentherapie zeigte sich ebenfalls ein ausgewogenes Bild: 51% wurden bestrahlt, in 49% der Fälle wurde keine Radiotherapie verordnet.

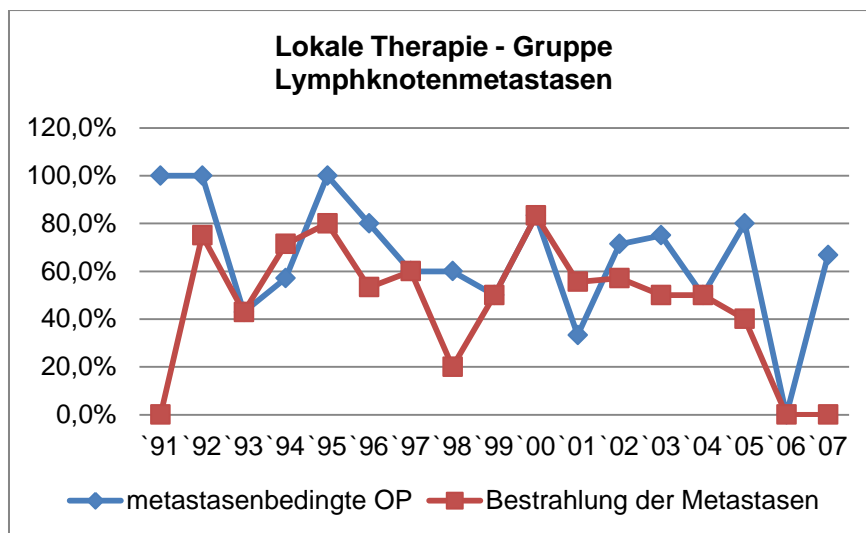


Abb. 14: operative und Radiotherapie, Gruppe Lymphknotenmetastasen

Ein gegensätzliches Bild zeigten die Patientinnen mit knöcherner Metastasierung: hier wurde zwar ein Großteil der Metastasen bestrahlt (61% versus 39%), jedoch wurde nur in 16% der Fälle eine Operation der Metastase vorgenommen, davon waren 84% tumororthopädische Stabilisierungsoperationen mit rein palliativem Charakter, eine R0-Resektion der Metastasen wurde nur in 4% aller Fälle versucht.

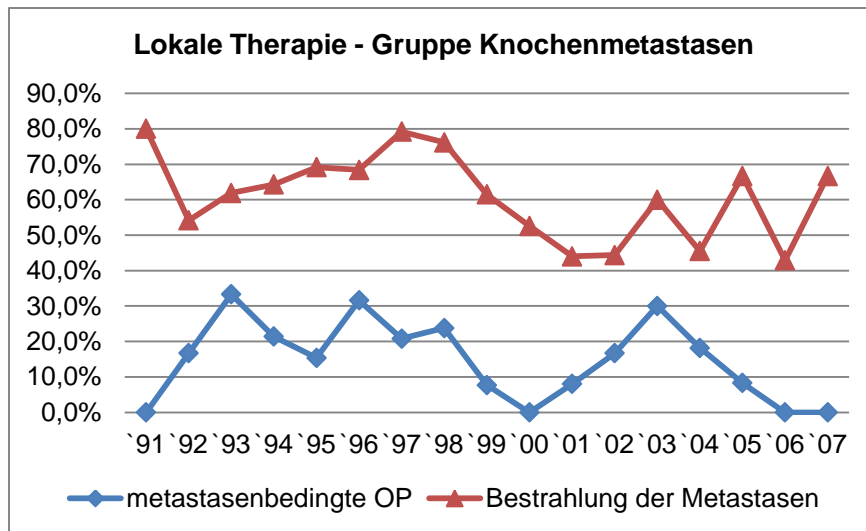


Abb. 15: chirurgische und Radiotherapie in der Gruppe der ossär metastasierten Patientinnen

Die Gruppe der gemischt metastasierten Patientinnen zeigte auch hier eine Kombination der Ergebnisse der beiden isoliert metastasierten Gruppen: So wurden innerhalb dieser Subgruppe die meisten Patientinnen sowohl bestrahlt (74%), vorwiegend im Bereich der ossären Läsionen, als auch operiert (57%). In allen Fällen wurden nur Lymphknoten- bzw. Weichteilmetastasen operiert, Stabilisierungseingriffe am Skelett wurden in dieser Gruppe nicht vorgenommen. Immerhin in 50% aller operierten Frauen konnte ein R0-Status bezüglich der Lymphknotenmetastasen erreicht werden, wenngleich natürlich in allen Fällen die ossären Filiae weiterhin vorhanden waren und daher nicht von postoperativer Tumorfreiheit gesprochen werden kann.

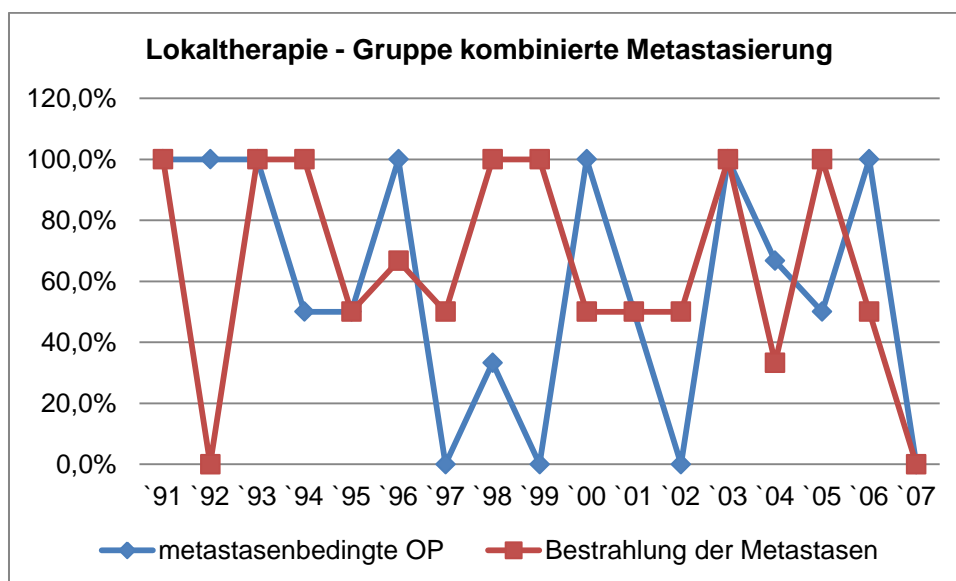


Abb. 16: chirurgische und Radiotherapie in der Gruppe der kombiniert metastasierten Patientinnen

3.5.2.2. Bisphosphonattherapie

Seit Beginn der neunziger Jahre wurden in Deutschland Bisphosphonatpräparate bei Patienten mit skelettbezogenen Tumorerkrankungen angewendet, sowohl in der Therapie pathologischer Frakturen als auch zu deren Prävention. Es sollte daher geprüft werden, wie viele der Patientinnen mit ossärer bzw. kombinierter Metastasierung derartige Präparate erhalten hatten und ob sich die Verordnungspraxis im Zeitverlauf änderte.

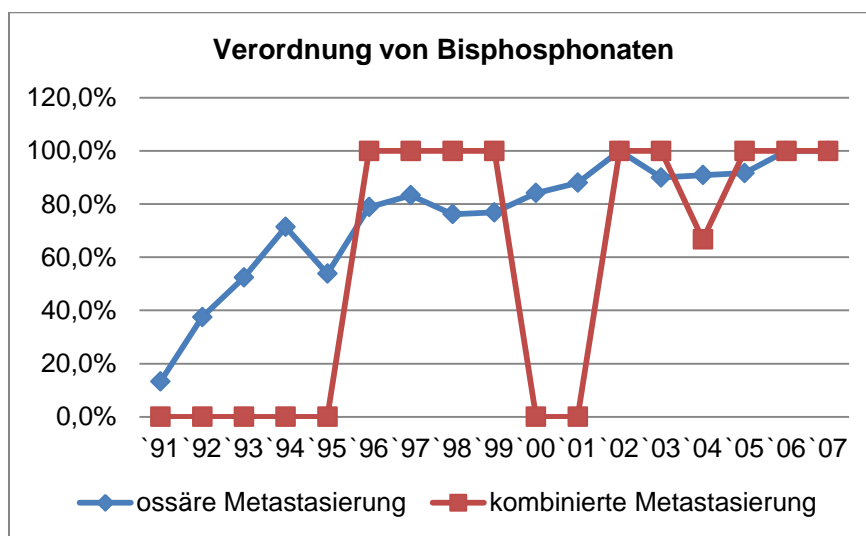


Abb. 17: Verordnung von Bisphosphonatpräparaten - ossäre und kombinierte Metastasierung

Die Graphik veranschaulicht einerseits den Anstieg der Verordnungen auf über 50% ab 1994/95 und andererseits den hohen Gesamtprozentsatz an Patientinnen, die Bisphosphonate erhalten hatten (ossäre Gruppe: 73%; kombinierte Gruppe 68%). Der tatsächliche Anteil dürfte v.a. in den früheren Jahren sogar noch höher liegen, allerdings wurde auch bezüglich der Bisphosphonatetherapie auch nur ein Start innerhalb von drei Monaten gewertet. Insbesondere in den ersten Jahren des Einsatzes wurden oft erst zur sekundären Prävention bei erneuten Frakturen oder Schmerzen Bisphosphonate appliziert.

3.6. Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Intervall im untersuchten Kollektiv

Im Folgenden wird der Einfluss der oben angeführten Faktoren auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall dargestellt.

Zunächst soll der systemische Aspekt des Mammakarzinoms Berücksichtigung finden. Daher wurden auch Charakteristika des Primärtumors auf ihre Prognoserelevanz geprüft. Dies waren:

- Das Alter der Patientinnen
- Das Tumorstadium
- Der Nodalstatus
- Das Grading
- sowie der Rezeptorstatus des Primarius, jeweils erhoben zum Zeitpunkt der Primärdiagnose

Die überprüften Charakteristika der Metastasen waren:

- Typ der Metastasierung (Knochen/Lymphknoten/Kombination)
- Durch Metastasen verursachte Symptome
- Vorliegen pathologischer Frakturen

Abschließend wurden die therapeutischen Maßnahmen näher beleuchtet. Im Speziellen betraf dies:

- die Systemtherapie, auch unter Berücksichtigung des Rezeptorstatus
- die Verordnung von Bisphosphonaten

Auf eine Untersuchung bezüglich der Effizienz von operativer Maßnahmen und Radiotherapie wurde verzichtet, da zu befürchten war, dass in vielen Fällen einer

Entscheidung für oder gegen diese Therapieoptionen Krankheitscharakteristika zu Grunde lagen, die hochgradig prognoserelevant waren. So wurden beispielsweise besonders aggressive Tumoren sehr häufig bestrahlt, hatten aber dennoch niedrige Überlebensraten, was sicherlich nicht der Radiotherapie zugeschrieben werden kann.

Für sämtliche Variablen wurde gleichermaßen ein Einfluss auf den Zeitraum ohne nachweisbare Tumorprogression (Beobachtungszeitraum „Time to progression“, bzt_ftp) sowie auf die Zeitspanne bis zum Tod der Patientin (Beobachtungszeitraum ab Metastase, bzt_met) geprüft. Nachfolgend werden die dementsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, die Skalierung erfolgte in Monaten.

3.6.1. Alter der Patienten

Im Gesamtkollektiv gab es eine erhebliche Altersspanne von 24 bis 88 Jahren. Wir untersuchten daher, inwiefern sich der Krankheitsfortschritt allein durch das Alter der Patientinnen beeinflusst wurde.

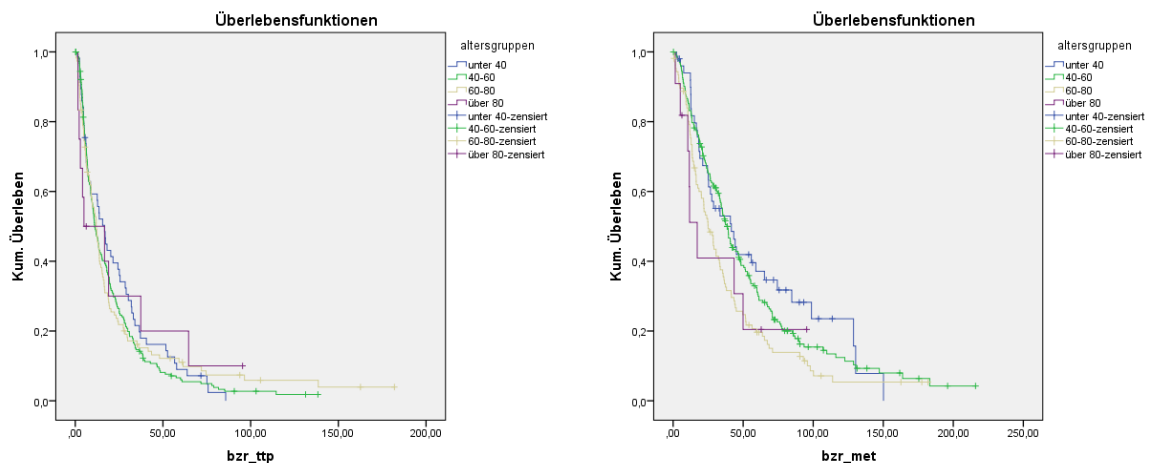


Abb. 18/19: Einfluss des Alters auf progressionsfreies Intervall und Überlebensraten im Gesamtkollektiv ($p = 0,827$ bzw. $0,025$)

Die Zeit bis zur erneuten Tumorprogression erwies sich hierbei als altersunabhängig. Die verkürzte Lebenserwartung in den höheren Altersgruppen erscheint daher nicht notwendigerweise als tumorspezifisches Problem, sondern kann auch die höhere nicht tumorbedingte Mortalität in höheren Altersgruppen widerspiegeln.

3.6.2. Eigenschaften des Primärtumors

3.6.2.1. Tumorstadium

Wir überprüfen die Überlebensraten in Abhängigkeit von der Größe des Primärtumors gemäß Einteilung nach dem TNM-Schema. Auf eine Einteilung in Untergruppen entsprechend der Metastasierung wurde hierbei verzichtet, um die Übersichtlichkeit zu erhöhen.

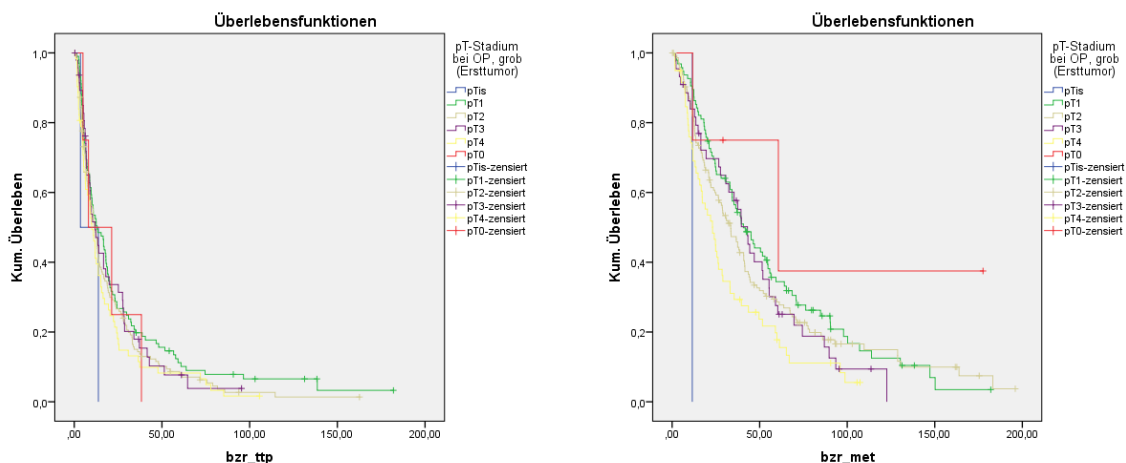


Abb.: 20/21: Einfluss des Tumorstadiums auf progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben ($p = 0,414$ bzw. $0,009$)

Da sich die Untergruppen pT1 bis pT4 bezüglich der Lebenserwartung ab Metastasierung nicht relevant unterscheiden ist der errechnete Signifikanzwert von $0,009$ vermutlich doch als Artefakt aufgrund der beiden Sonderfälle pTis und pT0 zu werten. Anders als bei dem Nodalstatus scheint die lokale Tumorgöße keinen entscheidenden Einfluss auf die Prognose zu haben.

3.6.2.2. Nodalstatus

Der Nodalstatus ist der dominante Prognosefaktor bei Primärdiagnose im nichtmetastasierten Stadium. Daher erschien es sinnvoll, seine Bedeutung nach

Diagnose der Metastasierung zu prüfen. Zur Steigerung der Übersichtlichkeit wurde hier nicht auf die Einteilung nach dem TNM-Schema zurückgegriffen sondern lediglich zwischen „nodalnegativen“ und „nodalpositiven“ Patientinnen unterschieden. Während der Nodalstatus für die Zeitspanne bis zum Voranschreiten der Erkrankung keinen signifikanten Einfluss hatte zeigte sich im Bezug auf das Gesamtüberleben eine deutlich größere Beeinflussung (im Median ein Überlebensvorteil von 13 Monaten für die nodalnegative Gruppe).

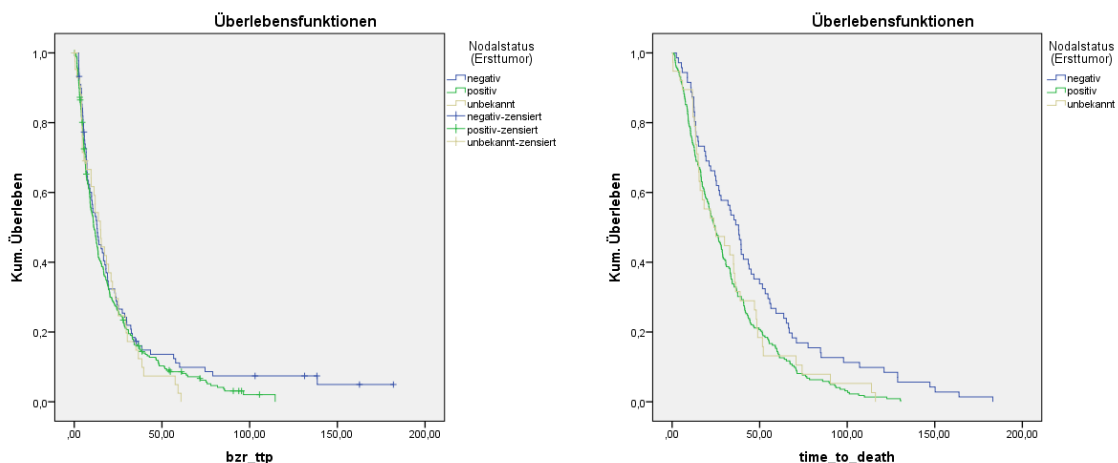


Abb. 22/23: Progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Nodalstatus des Primärtumors ($p = 0,411$ bzw. $0,004$)

3.6.2.3. M-Stadium

Um die Einteilung gemäß TNM-Schema zu komplettieren wurde abschließend auch der Einfluss einer etwaigen Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Vergleich zu erst sekundär aufgetretenen Metastasen geprüft. Dazu soll nochmals kurz an das Studiendesign erinnert werden: Gefordert war nicht zwingend ein Ausschluss anderer Fernmetastasen, beobachtet wurden vielmehr sämtliche Patientinnen, welche bei Diagnose einer (oder mehrerer) Metastase(n) einen Befall von Knochen, lymphatischem Gewebe oder der Haut zeigten. Ausgenommen von diesem Prinzip waren lediglich Patientinnen mit viszerale oder zentralnervösen Erstmanifestationen.

Es zeigte sich hierbei ein Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Intervall für die Patientinnen, die bereits Fernmetastasen bei Erstdiagnose hatten. Mit einem p-Wert von 0,001 war dieses Ergebnis signifikant. Bezogen auf die gesamte Überlebensdauer relativierte sich dieser Effekt allerdings deutlich.

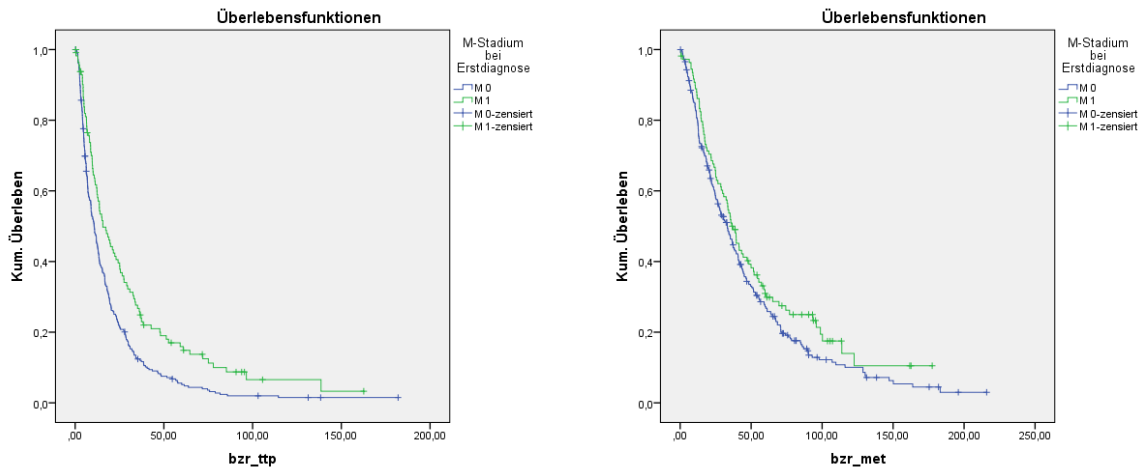


Abb. 24/25: progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom M-Stadium bei Diagnose des Ersttumors ($p = 0,001$ bzw. $0,096$)

3.6.2.4. Grading

Die Abbildungen 26 und 27 zeigen den Einfluss des Gradings:

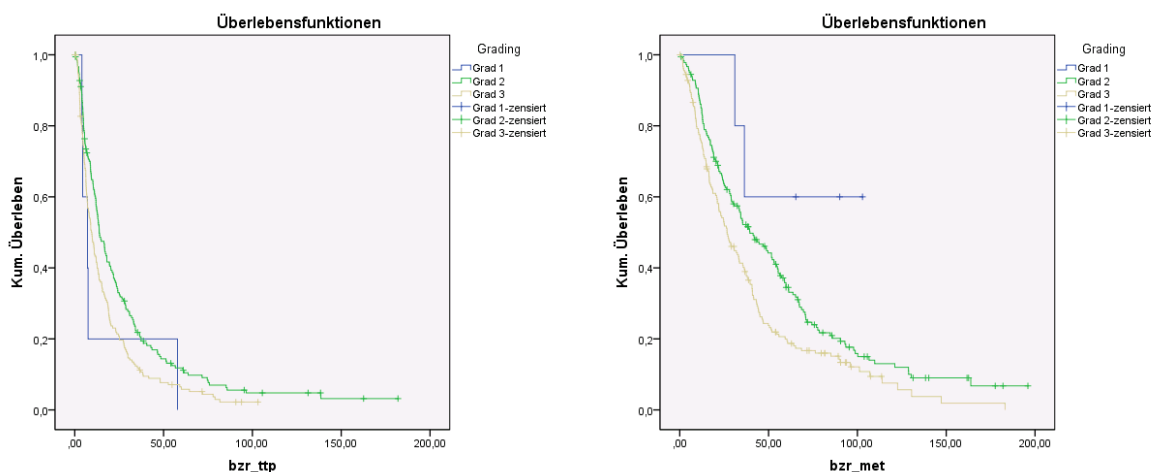


Abb. 26/27: progressionsfreie Zeit und Gesamtüberleben nach Differenzierungsstufen des Primärtumors ($p = 0,006$ bzw. $0,001$)

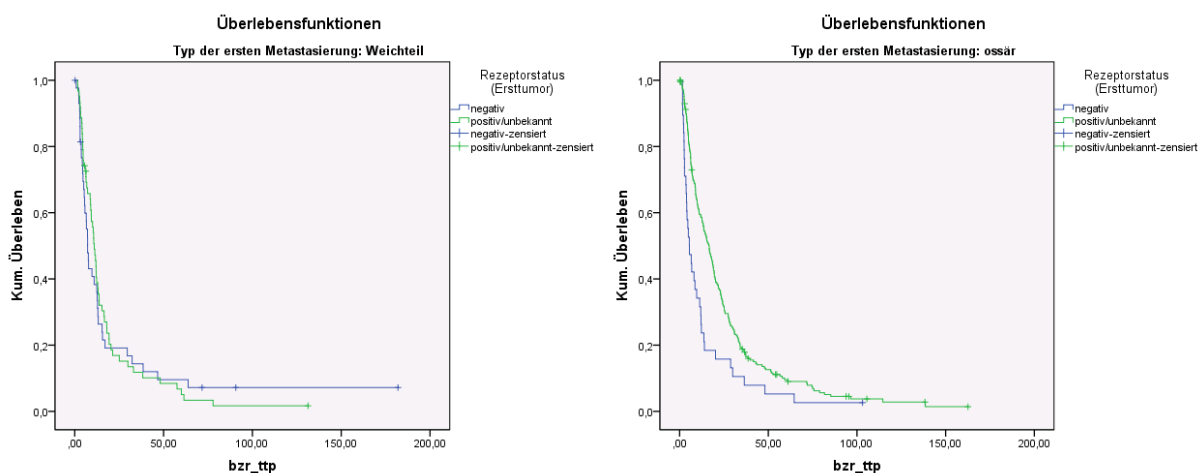
In der Gesamtübersicht aller 403 Fälle zeigte sich nicht nur der geringe Anteil

hochdifferenzierter G1-Tumoren (5 Fälle), sondern auch ein deutlicher Überlebensvorteil für G2- gegenüber G3-Primärtumoren. Die Progression trat in dieser Gruppe später auf (14 versus 10 Monate), die Lebenszeit war ebenfalls länger (39 versus 27 Monate).

3.6.2.5. Rezeptorstatus

Das letzte überprüfte Primärtumorcharakteristikum waren der Östrogen- bzw. Progesteronrezeptorstatus.

Wie in Abschnitt 3.3. ersichtlich ist war der Anteil der undifferenzierten und rezeptornegativen Primärtumoren in der Weichteilgruppe deutlich höher. Um nun zu vermeiden, dass die Überlebenszeiten nur deshalb in der rezeptornegativen Gruppe kürzer waren, weil vermehrt Patientinnen mit Weichgewebismetastasen betrachtet worden waren, welche per se schon eine niedrigere Gesamtüberlebenszeit hatten (vgl. 3.6.4.1.) wurde nun hier eine separate Betrachtung aufgeteilt nach Metastasentyp vorgenommen. Um die Übersichtlichkeit zu erhöhen wurden hier Östrogen- und Progesteronrezeptoren zusammengefasst, schon bei einem positiven Rezeptor (Östrogen oder Progesteron) wurden die Patientinnen als „positiv“ eingeordnet.



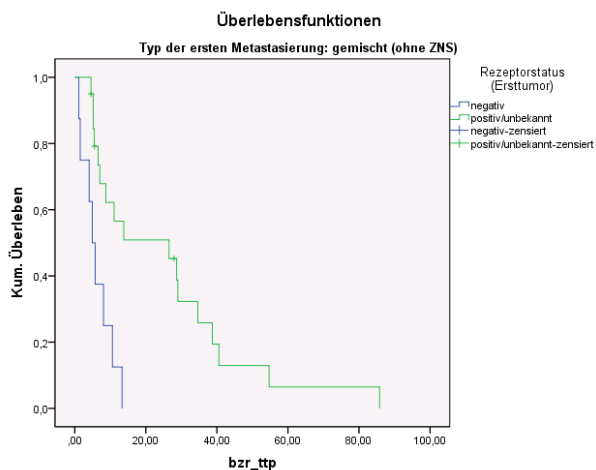
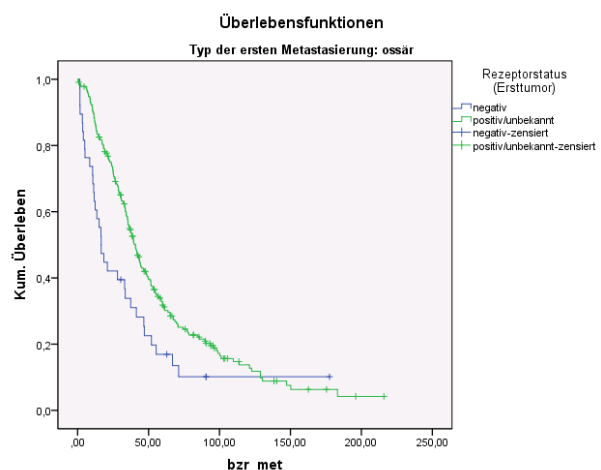
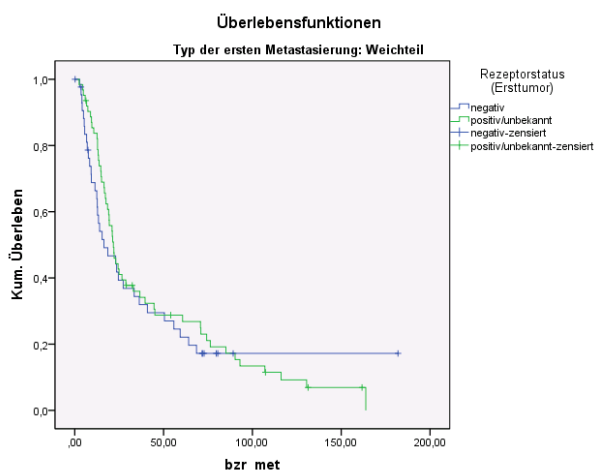


Abb. 28 - 30: Progressionsfreies Intervall der Subgruppen in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus ($p = 0,908$ bzw. $0,001$ bzw. $0,001$)

Während sich ein positiver Rezeptorstatus für Patientinnen mit ossärer oder kombinierter Metastasierung sehr vorteilhaft auswirkte (17 versus 5 [ossär] bzw. 26 versus 5 Monate [kombiniert]), konnte bei den Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen keine signifikante Differenz beobachtet werden (11 versus 7 Monate). Das Ergebnis beim Gesamtüberleben war in diesem Falle identisch: signifikante Unterschiede für die rezeptorpositiven Patientinnen in der ossären und kombinierten Gruppe (41 versus 17 [ossär] bzw. 28 versus 9 Monate [kombiniert]), nicht jedoch in der Gruppe der Weichteilmetastasierten (22 versus 16 Monate). Da also auch rezeptorpositive Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen weniger lang lebten als vergleichbare Patientinnen mit einer kombinierten Metastasierung oder isolierten Knochenmetastasen konnte sich die insgesamt kürzere mediane Überlebenszeit für Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen nicht ausschliesslich durch den höheren Anteil undifferenzierter Tumoren erklären.



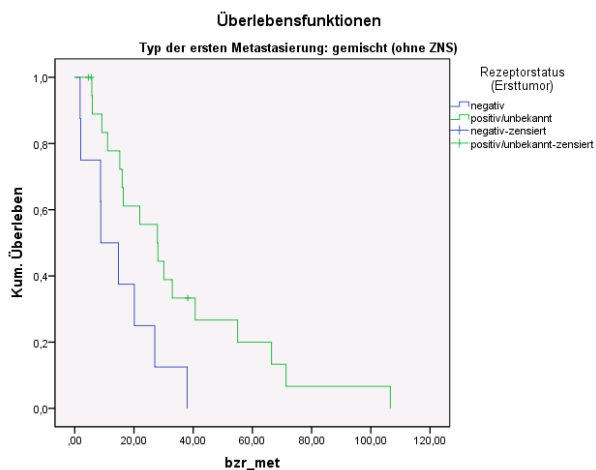


Abb. 31 - 33: Gesamtüberleben der Subgruppen in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus ($p = 0,540$ bzw. $0,001$ bzw. $0,003$)

3.6.3. Metastasenspezifische Charakteristika

Kernpunkt der Überlebenszeitanalysen war die Auswertung der Zeitintervalle in Abhängigkeit wesentlicher Metastaseneigenschaften. Hiermit sollte herausgefunden werden, anhand welcher Begleitscheinungen der Krankheitsverlauf beim metastasierten Mammakarzinom schon zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose prognostiziert werden kann.

3.6.3.1. Metastasentyp

Wir begannen mit einer Auswertung abhängig vom Typ der Metastasierung. Bekanntermaßen zeigte sich folgende Aufteilung:

Reine Lymphknotenmetastasierung	26 %
Knochenmetastasierung	67 %
Gemischte Metastasierung	7 %

Abb.:48: Verteilung der Metastasentypen im Gesamtkollektiv

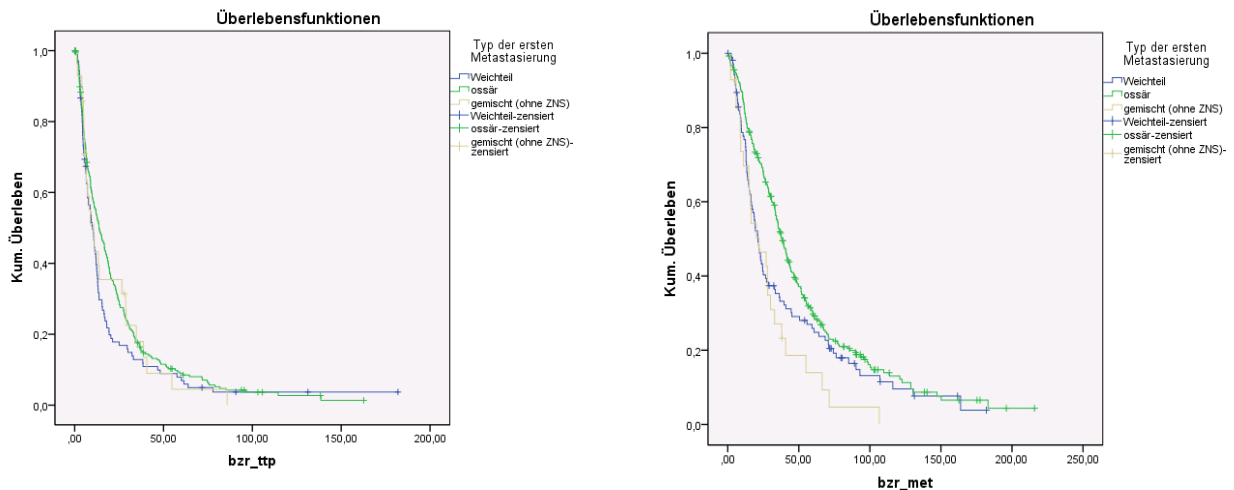


Abb. 49/50: Zeitraum bis zur Tumorprogression, bzw. Gesamtüberlebenszeit, aufgeteilt nach Metastasentyp (p = 0,179 bzw. 0,054)

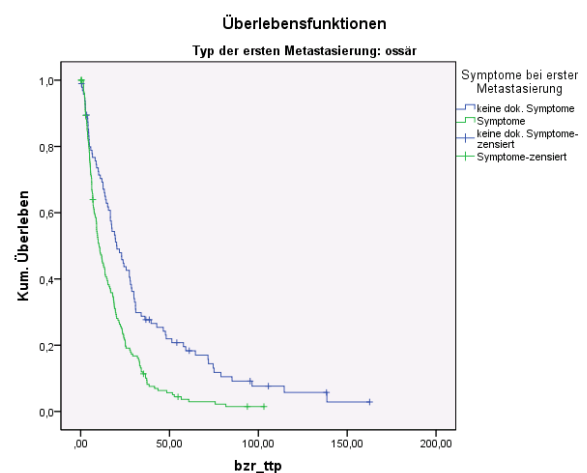
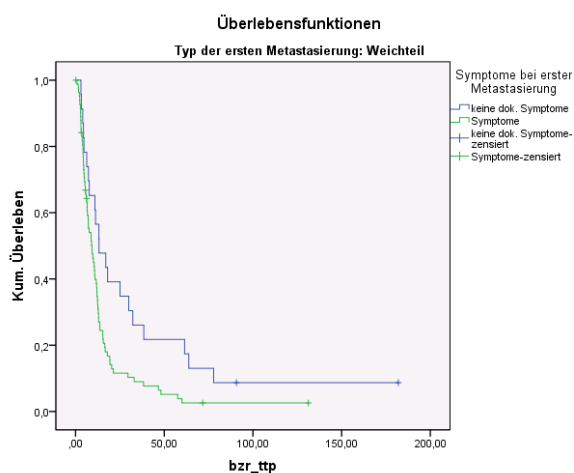
Während der Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Intervall recht gering ausfiel (im Median 4 Monate längeres Intervall bei Patientinnen mit Knochenmetastasen gegenüber der Lymphknotengruppe bzw. 3 Monate gegenüber der gemischten Gruppe) fiel er bezüglich des Gesamtüberlebens etwas deutlicher aus. Patientinnen mit Knochenmetastasen lebten im Median 38 Monate gegenüber 21 Monaten in den beiden anderen Subgruppen. Wenngleich die medianen Überlebensraten dieser zwei Gruppen sehr ähnlich waren zeigte sich doch in der reinen Lymphknotengruppe eine deutlich höhere Quote von Langzeitüberlebenden.

3.6.3.2. Vorliegen von Symptomen

Symptome zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose stellten eine wichtige Einflussgröße dar:

Bezüglich der Tumorprogression hatten in der Gruppe der Lymphknotenmetastasen die asymptomatischen Patientinnen einen medianen Prognosevorteil von 4 Monaten (13 versus 9), in der ossären Gruppe sogar 10 Monate (20 versus 10), lediglich in der Gruppe mit gemischter Metastasierung trat die Tumorprogression bei den asymptomatischen Patientinnen früher ein (Median: 7 Monate versus 11 bei symptomatischen Patientinnen) – allerdings waren in dieser Untergruppe nur 4 Patientinnen asymptomatisch geblieben.

Die gleiche Untersuchung bezüglich des Gesamtüberlebens lieferte eine mediane Überlebenszeit von 41 Monaten für asymptomatische Lymphknotenpatientinnen bei 18 Monaten für die symptomatische Untergruppe. Asymptomatische ossäre Filiae hatten eine Prognose von 56 Monaten, verglichen mit 33 Monaten für Patientinnen mit Beschwerden. Auch die kombinierte Gruppe zeigte in diesem Fall den gleichen Trend (30 versus 20). Diese Ergebnisse waren für die Patientinnen mit Lymphknoten- und Knochenmetastasen hoch signifikant. Lediglich in der kombinierten Gruppe konnte diese Anforderung aufgrund der geringeren Gesamtzahl nicht erreicht werden.



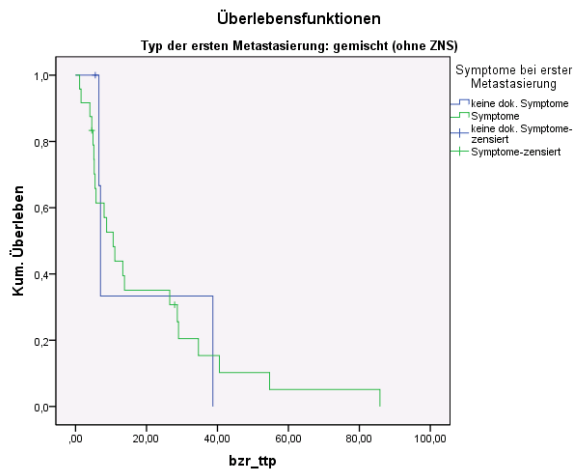


Abb. 51 - 53: Progressionsfreies Intervall – symptomatische und asymptomatische Metastasen
($p = 0,013$ bzw. $0,001$ bzw. $0,913$)

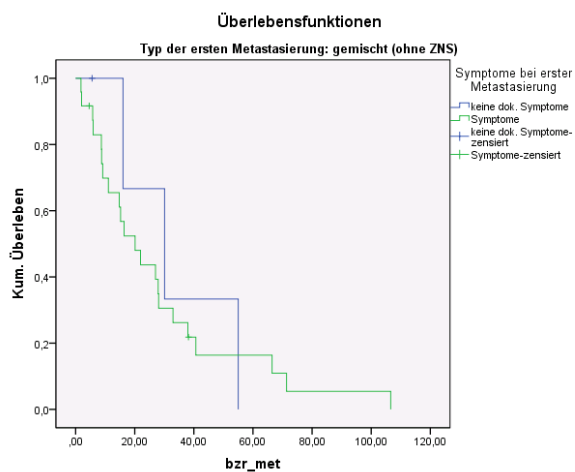
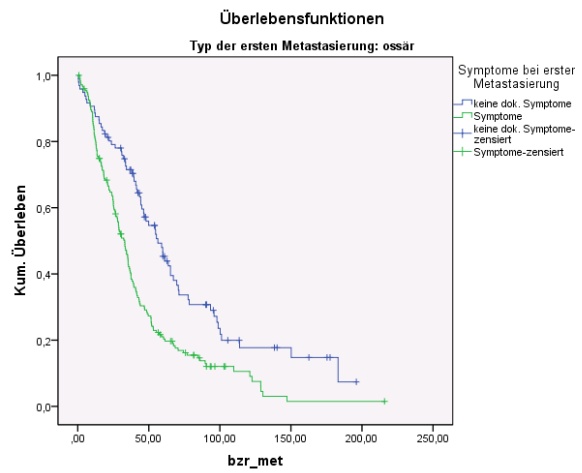
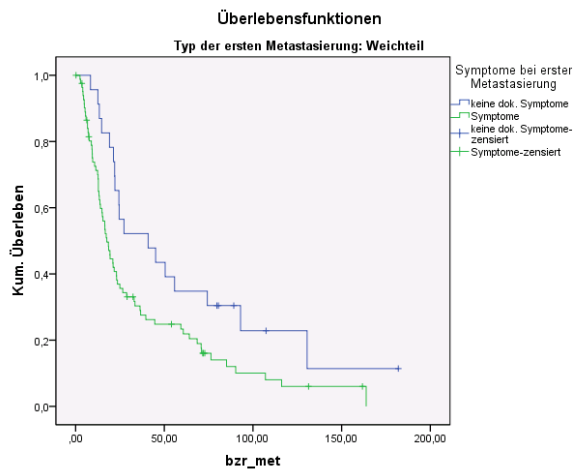


Abb. 54 - 56: Gesamtüberleben – symptomatische und asymptomatische Metastasen
($p = 0,020$ bzw. $0,001$ bzw. $0,736$)

3.6.3.3. Vorliegen von pathologischen Frakturen

Angesichts der hohen Relevanz des Vorliegens von Symptomen wurde überprüft, ob auch das Vorliegen einer pathologischen Fraktur als spezifisches Symptom ein vergleichbarer Indikator ist.

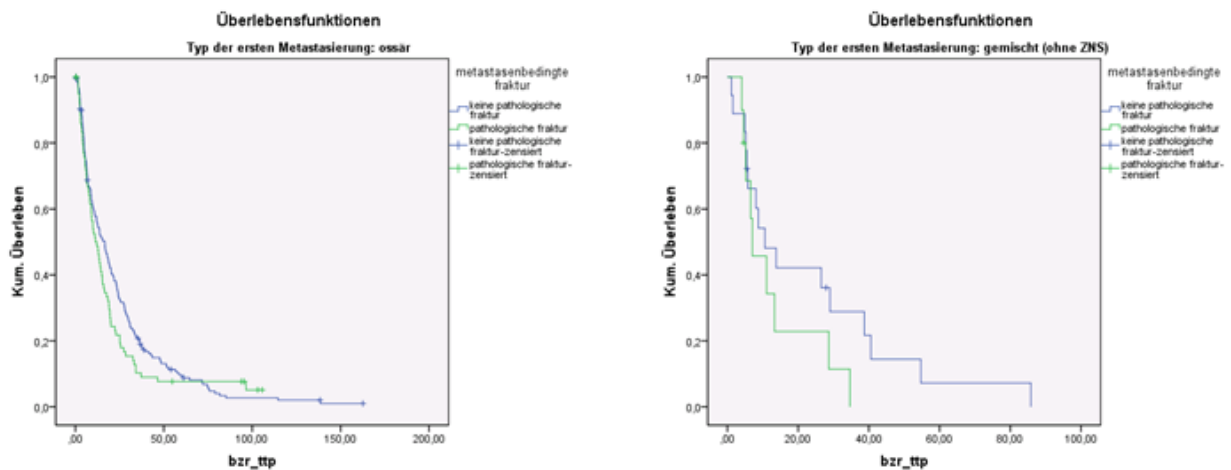


Abb. 58/59: progressionsfreies Intervall bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur – rein ossäre und kombinierte Metastasierung ($p = 0,23$ bzw. $0,381$)

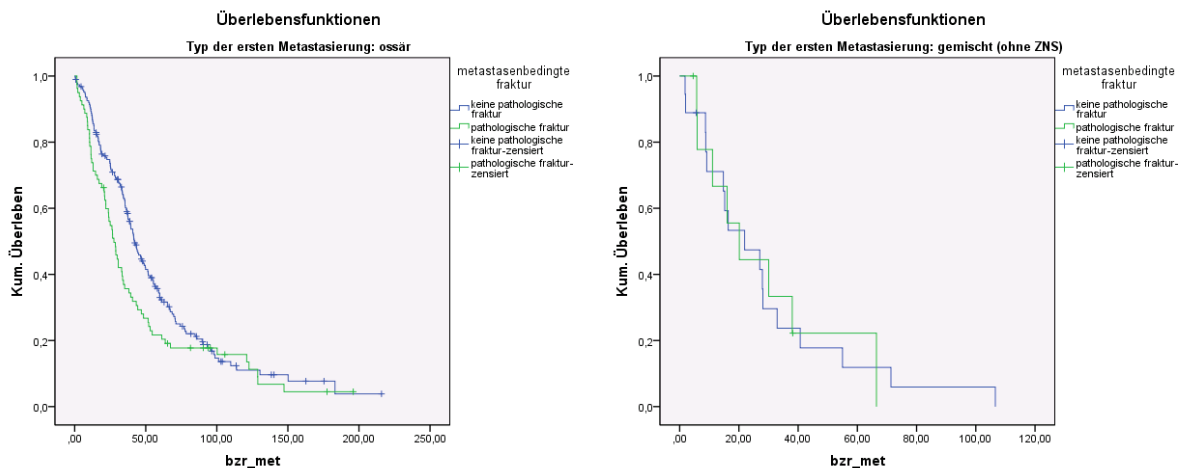


Abb. 60/61: Gesamtüberleben bei Vorliegen einer pathologischen Fraktur – rein ossäre und kombinierte Metastasierung ($p = 0,020$ bzw. $0,437$)

Auch wenn zuvor erwartet worden war, dass die Patientinnen mit pathologischen Frakturen einen großen Teil in der Gruppe der symptomatischen Knochenmetastasen ausmachten, war der beobachtete Effekt deutlich geringer: die ossären Patientinnen ohne Fraktur waren 6 Monate länger progressionsfrei (17 versus 11), in der gemischten Gruppe waren es nur 4 Monate (11 versus 7,0). Der Gesamtüberlebensvorteil betrug 14 (ossär; 42 versus 28) bzw. 2 (gemischt; 22 versus 20) Monate.

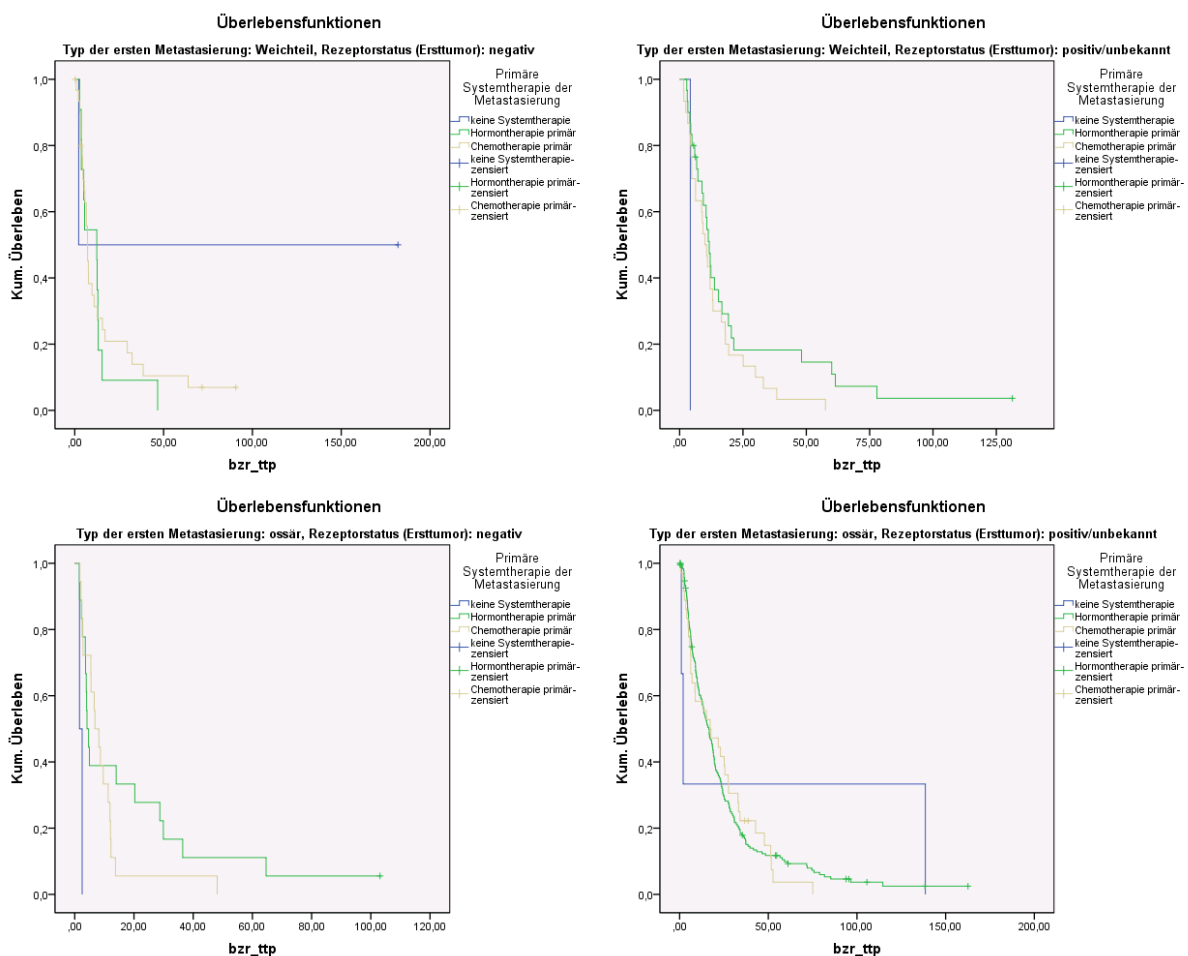
3.6.4. Einfluss der Systemtherapie

Der Einfluss der gewählten Systemtherapie – insbesondere Chemo- oder Hormontherapie – auf den Krankheitsverlauf wurde untersucht. Speziell sollte in diesem Zusammenhang auch geklärt werden, ob bestimmte Subgruppen mehr oder weniger als andere von bestimmten Therapieformen profitieren. Auch der Effekt einer Bisphosphonattherapie wurde überprüft.

3.6.4.1. Systemische Therapie des Mammakarzinoms

Da die bisherigen Ergebnisse gezeigt hatten, dass sich die einzelnen Metastasengruppen teilweise beträchtlich voneinander unterschieden, wurde nun weiter untersucht, ob verschiedene Gruppen unterschiedlich auf die gängigen Therapieformen ansprachen.

Dazu wurde wie bereits in Abschnitt 3.5.1. in die drei Gruppen „Hormontherapie“, „Chemotherapie“ und „primär keine Systemtherapie“ unterteilt. Außerdem wurde eine weitere Aufteilung innerhalb der Metastasengruppen vorgenommen, bei welcher jeweils Rezeptorpositive und –negative voneinander getrennt betrachtet wurden, vor allem um den Therapieerfolg der Hormonrezeptormodulatoren in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus darzustellen.



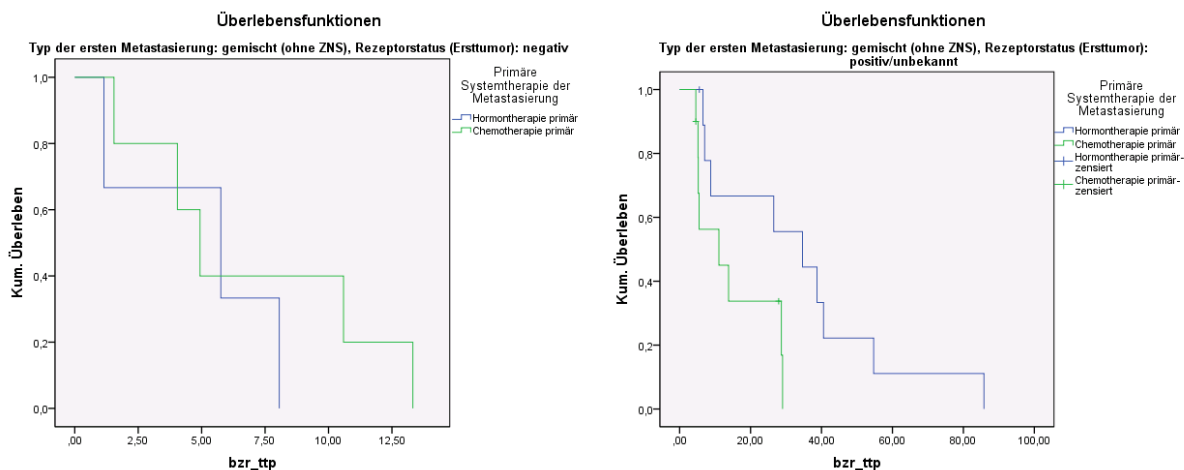
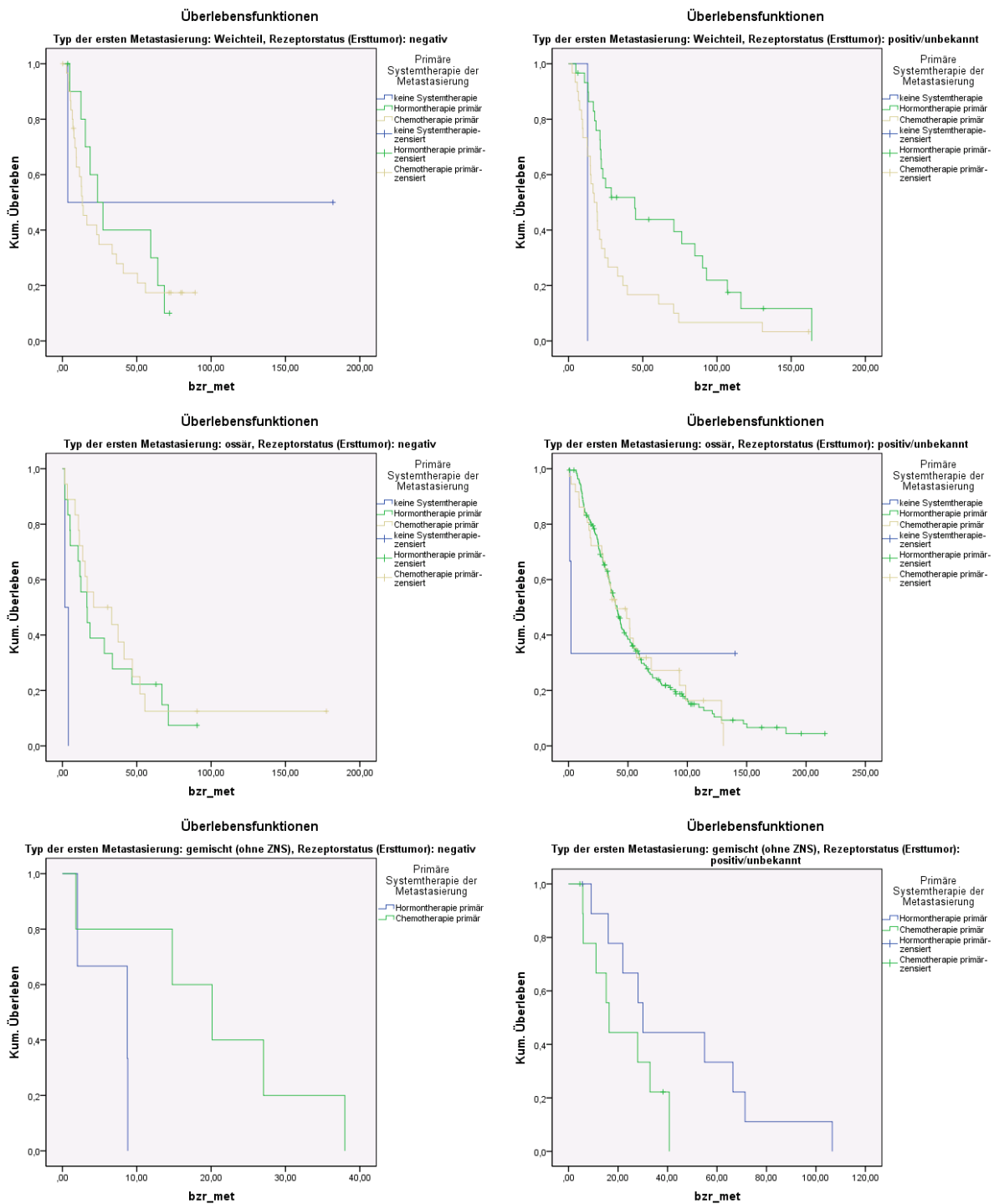


Abb. 34 - 39: Progressionsfreies Intervall in Abhängigkeit von Metastasierungsart, Rezeptorstatus und primär verordneter Systemtherapie ($p = 0,556$ bzw. $0,055$ bzw. $0,006$ bzw. $0,867$ bzw. $0,510$ bzw. $0,036$)

Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen oder kombinierter Metastasierung verhielten sich grundsätzlich ähnlich: waren im Vorfeld keine Hormonrezeptoren beim Primärtumor nachgewiesen worden, so waren die Überlebenszeiten weitestgehend unabhängig von der Systemtherapie. In der Gruppe der kombinierten Metastasierung zeigte sich lediglich ein nicht signifikanter Vorteil für diejenigen Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Für rezeptorpositive Patientinnen war die Hormontherapie deutlich günstiger und bewirkte im Median mehr als doppelte Überlebenszeiten (44 versus 17 Monate).

Patientinnen mit Knochenmetastasen verhielten sich in dieser Beziehung anders: während eine Hormontherapie bei rezeptornegativen Patientinnen offenbar geeignet war, ein Fortschreiten der Erkrankung zumindest im Mittel um 3 Monate länger hinauszuzögern (4 versus 7 Monate, $p = 0,006$) schien es bei der Behandlung rezeptorpositiver Patientinnen keinen Unterschied zu machen, welches Therapieregime primär verfolgt wurde. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich für rezeptornegative Patientinnen letztlich doch ein leichter Überlebensvorteil bei Applikation einer Chemotherapie (21 versus 16 Monate, $p = 0,003$), bei Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus hatte die Wahl der verabreichten Systemtherapie keinerlei Einfluss. Auch zeigte sich in diesem Zusammenhang insbesondere bei den ossär und gemischt metastasierten Patientinnen ganz allgemein ein späteres Eintreten der Tumorprogression (vgl. Abschnitt 3.6.2.5.) ganz unabhängig von der verabreichten Therapie.



Ab. 40 - 45: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Metastasierungsart, Rezeptorstatus und primär verordneter Systemtherapie ($p = 0,713$ bzw. $0,007$ bzw. $0,003$ bzw. $0,962$ bzw. $0,073$ bzw. $0,110$)

3.6.4.2. Bisphosphonate

Wenngleich der Hauptzweck der Verordnung von Bisphosphonaten darin besteht, skelettbezogene Komplikationen maligner Grunderkrankungen zu verhindern oder wenigstens abzumildern sollte an dieser Stelle auch ausgewertet werden, ob Patientinnen, die mit Bisphosphonaten behandelt worden waren im Bezug auf ihre Grunderkrankung von dieser Substanzgruppe profitierten.

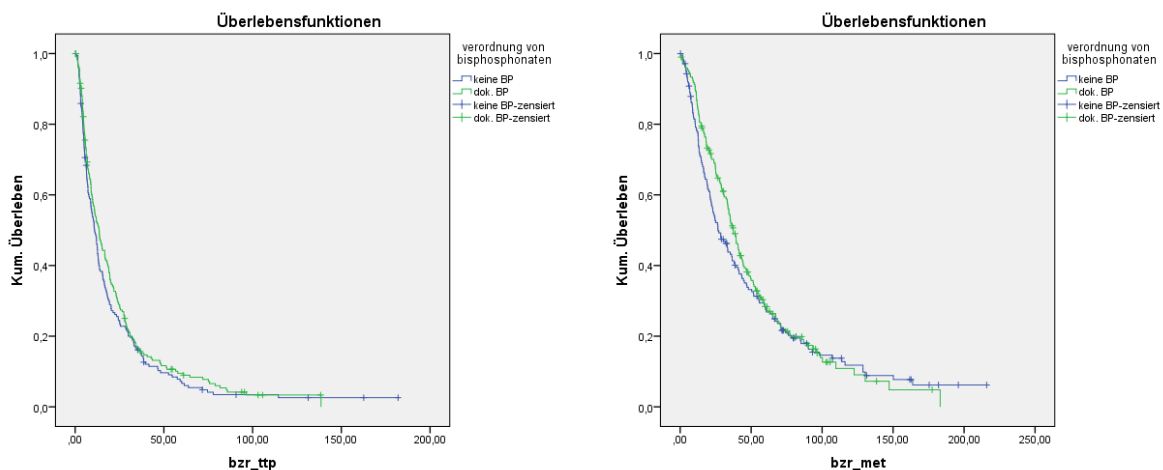


Abb. 46/47: Einfluss der Bisphosphonatapplikation auf progressionsfreies Intervall und Gesamtüberleben ($p = 0,236$ bzw. $0,353$)

Die Auswertung zeigte eindeutig, dass die Einnahme dieser Präparate, sowohl prophylaktisch als auch aufgrund ossärer Beschwerden, keinen meßbaren Einfluss auf die Überlebenszeiten der Patientinnen hatte. Ob die Verordnung der Bisphosphonate tatsächlich die Rate der skelettalen Komplikationen verringerte konnte mithilfe der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden, da nur das Auftreten von Knochenschmerzen bzw. pathologischen Frakturen zum Diagnosezeitpunkt der Metastase erfasst worden war, zu diesem Zeitpunkt hatte aber noch keine der Patientinnen Bisphosphonate erhalten.

4. Diskussion

Damit können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wie folgt zusammengefasst werden:

4.1. Untersuchtes Kollektiv

Es wurden 425 Patientinnen untersucht, von denen nach Anwendung sämtlicher Ausschlusskriterien letztlich 403 in der Studie verblieben. Davon zeigten 269 Patientinnen Knochenmetastasen, 106 Metastasen entweder in lymphatischen Geweben oder der Haut und 28 eine beliebige Kombination dieser Lokalisationen. Die Dauer der Betrachtung lag bei 16 Jahren. Es offenbarte sich, dass während dieser Zeitspanne die Grundzüge der lokalen und systemischen Therapie gleichblieben, lediglich die supportive Bisphosphonattherapie etablierte sich ab Mitte der neunziger Jahre als Standard in der Therapie von Knochenmetastasen.

Diese Häufung von Knochenmetastasen im untersuchten Kollektiv war einerseits natürlich durch das Studiendesign bedingt, welches eine exakte Auswertung über die Häufigkeit einzelner Metastasentypen nicht zulässt, schon alleine weil Patientinnen mit viszeraler und ZNS-Metastasierung von vorneherein ausgeschlossen waren. Dennoch unterstreicht das Überwiegen der ossären Metastasen gegenüber der Weichteilmetastasierung die allgemeine Lehrmeinung, wonach das Mammakarzinom die Tumorentität mit der höchsten Rate an Knochenmetastasen darstellt (vgl. (Bartl & von Tresckow, 2006) (Schuler & Heikau, 2010) (Krempien & Manegold, 1992)).

Die im Studienkollektiv gefundene Altersverteilung war mit einem Mittelwert von 54 Jahren deutlich jünger als in den gängigen Literaturangaben, die für Mitteleuropa ein Durchschnittsalter von 60 – 63 Jahren nennen. Allerdings entsprachen die Altersspanne und die Aufteilung in prä- und postmenopausale Patientinnen den in anderen Quellen gefundenen Angaben ((Bauerfeind, 2009) (Böcker, 2008) (Kiechle, 2007) (Kreienberg & Volm, 2002)). Dass die untersuchten Patientinnen im

Durchschnitt geringfügig jünger waren könnte unter anderem möglicherweise dadurch erklärt werden, dass diese Untersuchung in einem Universitätsklinikum erfolgte. In vielen Fällen war die Erstdiagnose in anderen Kliniken erfolgt und es erfolgte im Anschluss die Verlegung zur intensivierten onkologischen Therapie. Es kann daher vermutet werden, dass besonders bei älteren Patientinnen, teils aufgrund des grundsätzlich stärker eingeschränkten Allgemeinzustandes, teils auch um eine heimatnahe Versorgung zu gewährleisten, auf solche Verlegungen eher verzichtet wurde.

4.2. Grading und Nodalstatus

Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Weichteilmetastasen gehäuft Primärtumoren mit geringeren Differenzierungsmerkmalen aufwiesen, sowohl in Bezug auf das Grading wie auch auf das Vorhandensein von Hormonrezeptoren. Anders formuliert neigen also undifferenzierte Tumoren nicht nur zu rascherem Wachstum und damit verbundenen geringeren Überlebenszeiten (vgl. Kap. 3.6.2.4; Kap. 3.6.4.1.), sondern auch zu einer gehäuften Metastasierung in lymphatische Gewebe und die Cutis. Die bereits 1985 von Rhomberg formulierte Abhängigkeit der Metastasierungsform vom genauen histologischen Subtyp des primären Tumors konnte allerdings nicht belegt werden, da im Rahmen der Untersuchung keine Erfassung der exakten pathologischen Einstufung erfolgt war (Rhomberg, 1985). Bezüglich der regelmäßig wiederkehrenden Diskussion, ob Patientinnen mit positivem Sentinel-Lymphknoten von einer Axilla-Dissektion tatsächlich profitieren (vgl. (Brooks, 2010) (Reuhl, 1998) (Stosiek & Gerber, 1996) (Claire M. T. P. Francissen, 2012)) kann diese Arbeit angesichts des Studiendesigns nicht eindeutig Stellung nehmen. Dennoch unterstreicht sie die Bedeutung positiver Lymphknotenbefunde als Prädiktor für ungünstige Krankheitsverläufe und niedrige Überlebensraten und stärkt die Bedeutung engmaschiger Untersuchungen der Lymphknoten bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Die vorliegende Arbeit zeigte außerdem eine Häufung solitärer Metastasen in leicht erreichbaren Körperregionen, insbesondere im Bereich der Supraklavikulargruben.

Angesichts der prognostischen Relevanz auch kleiner metastatischer Befunde kann die Bedeutung einer gründlichen Untersuchung bei Erstdiagnose und im Rahmen der Nachsorge nur nochmals unterstrichen werden. (Mascaro & Farina, 2010). Da ein Großteil der betroffenen Patientinnen zuvor über lokale Beschwerden geklagt hatte scheint das gezielte Erfragen von Symptomen ebenfalls eine große Bedeutung zu haben. Es muss allerdings einschränkend erwähnt werden, dass sich die topographische Verteilung der Lymphknotenmetastasen in den letzten Jahren mit der Einführung neuer diagnostischer Methoden gewandelt hat. Insbesondere werden durch technische Verbesserung im Bereich der Magnetresonanztomographie und den routinemäßigen Einsatz des PET-CT's mittlerweile vermehrt pathologische Lymphknotenveränderungen in tieferen Kompartimenten (paraaortal, inguinal, mesenterial) gefunden. Es ist daher zu vermuten, dass sich unsere Daten diesbezüglich von kommenden Publikationen unterscheiden werden.

4.3. Knochenmetastasen: Lokalisation und Symptome

Ein Großteil der Patientinnen wies Metastasen im Skelettsystem auf. Vorwiegend betroffen waren die kaudalen Wirbelsäulenabschnitte und das Becken. Das Skelettsystem stellt nach Lunge und Leber das dritte große kapilläre Filtersystem des Körpers dar und ist damit erheblich durch hämatogene Tumoraussaat betroffen.

Die Auswertung der Lokalisationen der Knochenmetastasen hatte eine noch höhere Relevanz, da neben dem Ausmaß der osteolytischen Aktivität einer Metastase vor allem ihre Lokalisation im Skelett das Risiko einer pathologischen Fraktur und damit verbundener Komplikationen bestimmt. Solche vergleichsweise „unkritischen“ Metastasen wurden hauptsächlich im Bereich von Schultergürtel, Schädelkalotte und ganz besonders den Rippen gefunden, während die obere Extremität als Metastasenlokalisierung nicht wesentlich in Erscheinung trat. Ohnehin wurden mehr als die Hälfte aller Metastasen in den tragenden Skelettabschnitten identifiziert. Diese Häufung wurde im Vorfeld bereits von etlichen anderen Autoren beschrieben ((Bartl & von Tresckow, 2006) (Krempien & Manegold, 1992)).

Hierzu gibt es vor allem zwei Erklärungsansätze: Einerseits wurde bereits von diversen Autoren die Existenz eines paravertebralen Gefäßplexus, des so genannten Batson-Plexus als Hauptursache genannt (Galasko, 1981; Krempien & Manegold, 1992). Dieser verbindet unter anderem Mamma, Lunge und Prostata (und damit jene Organe, die bei Neoplasien die höchste Inzidenz von Knochenmetastasen zeigen) mit dem Übergang zwischen Brust- und Lendenwirbelsäule sowie dem Becken. Da es sich um einen klappenlosen Venenplexus mit niedrigen intraluminalen Drücken handelt ist damit der retrograde Fluss unter Umgehung des großen Kreislaufs direkt vom Primärtumor zu den Wirbelkörpern möglich. Andererseits wurde in Erwägung gezogen, dass statisch stärker belastete Knochenabschnitte auch einem höheren Turnover der Knochenmasse unterlagen, welche wiederum zur Ausbildung einer dichteren Gefäßversorgung geführt haben könnte. Bezüglich des relativ häufigen metastatischen Befalls der Rippen könnte als vermutete Ursache die räumliche Nähe zum Primärtumor mit nachfolgender Knochenarrosion geäußert werden.

Die Kombination aus dem Auftreten in tragenden Abschnitten und der hohen osteolytischen Aktivität von Knochenmetastasen eines Mammakarzinoms bedingt auch die hohe Quote von symptomatischen Patientinnen. In aller Regel waren Knochenschmerzen, bedingt durch die erhöhte Belastung ohnehin geschwächter Skelettabschnitte, das Hauptsymptom in den beiden betroffenen Gruppen.

4.4. Hyperkalziämien

Ein gehäuftes Auftreten von hyperkalziämischen Patientinnen konnte nicht beobachtet werden. Wenngleich sämtliche dokumentierten Knochenmetastasen ein osteolytisches Wachstum zeigten und die malignen Knochentumoren seit jeher in jeder differentialdiagnostischen Überlegung zur Hyperkalziämie eine große Rolle spielen fanden sich in unserer Untersuchung exakt 3 Patientinnen mit einem Serumkalziumspiegel $> 2,77$ mmol/l. Unsere Annahme, dass es sich Ausreißer eines normalverteilten Kollektivs handelte zeigte unter anderem die Tatsache, dass in der Gruppe der Patientinnen mit isolierter Weichteilmetastasierung, die man in diesem Zusammenhang als Kontrollgruppe betrachten konnte, genauso viele Patientinnen einen erhöhten Kalziumspiegel aufwiesen, und das obwohl diese Subgruppe nicht

einmal halb so groß war. Daher gab es keine Hinweise für eine erhöhte Inzidenz der Hyperkalziämie bei Patientinnen mit Knochenmetastasen. Die Literaturangaben zur tatsächlichen Häufigkeit tumorbedingter Hyperkalziämien sind rar, so dass in diesem Fall ein Vergleich zu anderen Arbeiten schwer fällt. Allerdings sollte in diesem Zusammenhang die Wirkung von Bisphosphonaten auf den Serumkalziumspiegel bedacht werden: da diese Präparate in unserem Patientenkollektiv ab Mitte der neunziger Jahre regelhaft zum Einsatz kamen und diverse Studien die Wirksamkeit dieser Wirkstoffgruppe gegen Hyperkalziämien belegen kann die geringe Inzidenz eventuell dahingehend interpretiert werden. Entsprechende Fall-Kontroll-Studien und Reviews zeigten mehrfach diesen Effekt auf den Serumkalziumspiegel (vgl. (Onizawa & Yoshida, 2006) (Gibbs & Peacock, 1986) (Ralston, 1992)).

4.5. Therapie

Es wurde weiterhin ausgewertet, welche Therapien bevorzugt zum Einsatz kamen. Dabei dominierten Hormontherapie und Bestrahlung in der Gruppe der Patientinnen mit Knochenmetastasen, wohingegen Weichgewebismetastasen häufiger operiert und chemotherapiert worden waren. Diese Auswertung deckt sich mit aktuellen Guidelines, die eine Chemotherapie und einen operativen Therapieansatz bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen befürworten (Goldhirsch & Winer, 2013). Die gängige Praxis, Patientinnen mit Skelettmastasen primär endokrin zu therapieren (Niikura & Liu, 2011) begründet sich in der hohen Quote rezeptorpositiver Primärtumoren in dieser Gruppe, die sich auch im untersuchten Kollektiv wiederfand (vgl. 3.3). Da allerdings nur circa zwei Drittel der Patientinnen mit Knochenmetastasen rezeptorpositive Ersttumoren aufwiesen unterstreicht diese Arbeit die Bedeutung der exakten Tumordiagnostik um die Rate inadäquater Therapien zu minimieren.

Die von mehreren Autoren favorisierten präventiven Stabilisierungseingriffe am Skelett zum Funktionserhalt (vgl. (Popken & Schmidt, 2002) (Mutschler & Sabo, 1992)) blieben in dieser Studie die Ausnahme. Lediglich Frakturen wurden regelmäßig operativ versorgt.

Die Therapie mit Bisphosphonaten zur Vermeidung skelettbezogener Komplikationen wurde seit Mitte der Neunziger Jahre konsequent umgesetzt. Bereits kurze Zeit nach Markteinführung der entsprechenden Präparate wurden sie in über 90% der Fälle verordnet.

Abschließend soll auf den Schwerpunkt in dieser Fragestellung dieser Arbeit eingegangen werden: Konnten Charakteristika des Primärtumors oder der Metastasen identifiziert werden, die den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen?

Zunächst muss betont werden, dass nur eine geringe Einflussnahme durch Eigenschaften des Primarius erwartet worden war, da in der Literatur einhellig die geringe Bedeutung des Primärtumors bei Vorliegen von Fernmetastasen betont wird (vgl. (Fossati, Confalonieri, & Tom, 1998) (Reuhl, 1998)).

4.6. Prognoserelevante Parameter

4.6.1. Nodalstatus

Zunächst konnte ein Überlebensvorteil für Patientinnen ohne Befall der axillären Lymphknoten gezeigt werden. Dies erscheint insofern nachvollziehbar, da die Absiedelung von Tumorzellen ins direkt umgebende Lymphgewebe die direkte Vorstufe zur lymphogenen Fernmetastasierung darstellt. Eine Verhinderung dieses Prozesses stellt ein weiteres Argument für Screeningmaßnahmen zur frühzeitigen Diagnose des Mammakarzinoms und für aggressive therapeutische Maßnahmen bereits in der Frühphase der Erkrankung dar. Die hohe Bedeutung des axillären Lymphknotenstatus deckt sich mit zahlreichen anderen Arbeiten, in denen ein Befall axillärer Lymphknoten ebenfalls mit einem schlechteren Outcome in der metastasierten Situation vergesellschaftet war (vgl. (Reuhl, 1998) (Brooks, 2010)). Auch in der aktuellen Leitlinie der Consensus-Konferenz St. Gallen von 2013 wird der hohe Stellenwert des Nodalstatus betont (Goldhirsch & Winer, 2013).

4.6.2. Grading und Rezeptorstatus

Das einzige Merkmal, das unmittelbar mit dem Primärtumor zusammenhing und dennoch hoch signifikant die Überlebensraten beeinflusste war das Grading. Diesbezüglich konnten wir zeigen, dass der Differenzierungsgrad zu den verlässlichsten Prädiktoren für den Krankheitsverlauf gehört und im Falle undifferenzierter Primärtumoren die Prognose deutlich reduziert war. Da diese Tumoren seltener Differenzierungsmerkmale wie Hormonrezeptoren aufwiesen, waren sie des Öfteren keiner endokrinen Therapie zugänglich. Vergleichbare Einschränkungen der Überlebenszeit für entdifferenzierte Primärtumoren fanden unter anderem auch Foulkes, Desmedt und Kong. (vgl. (Foulkes & Smith, 2010) (Desmedt & Haibe-Kains, 2008) (Kong & Yang, 2013)). Ein direkter Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Hormonrezeptoren ließ sich zumindest für die Patientinnen mit Knochenmetastasen zeigen: hier lebten Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus im Durchschnitt 24 Monate länger, wohingegen bei den Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen keine nennenswerten Unterschiede zu Tage traten. Über die Gründe für diese Beobachtung ergab sich in der vorliegenden Arbeit kein Anhalt, allerdings darf nicht vergessen werden, dass aufgrund der beinahe dreifachen Fallzahl in der Gruppe mit Knochenmetastasen auch geringere Effekte deutlicher zu beobachten waren.

4.6.3. Fernmetastasen

Interessanterweise zeigten Patienten, die schon bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms Fernmetastasen aufwiesen und somit in die M1-Gruppe fielen, ein signifikant längeres progressionsfreies Intervall. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit schwächte sich der Effekt zwar ab, war aber nach wie vor zu beobachten. Nun erscheint es unlogisch, dass Patienten mit einer weiter fortgeschrittenen Metastasierung längere Überlebenszeiten aufweisen sollten. Es muss allerdings bedacht werden, dass sehr häufig das Auftreten von Fernmetastasen als Indikator für eine Krankheitsprogression angesehen wurde.

Waren bereits im Vorfeld Fernmetastasen bekannt, so könnte dies die Entdeckung neu aufgetretener Metastasen erschwert haben, da eventuell eine Unterscheidung in „neue“ und „alte“ Metastasen in direkter Nachbarschaft nicht immer möglich war. Des Weiteren wurde unter Umständen die Genauigkeit bei der Dokumentation von Symptomen mit fortschreitender Metastasierung zunehmend geringer, da Symptome bei einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung eher als normal angesehen wurden und daher von einer erneuten apparativen Untersuchung abgesehen wurde.

4.6.4. Alter

Der Effekt des Alters der Patientinnen auf den Krankheitsverlauf war relativ gering. Sämtliche Altersgruppen zeigten ähnliche Überlebenszeiten, einzig das Kollektiv über 80 Jahre hatte eine verkürzte Überlebenszeit. Dass Patientinnen jenseits dieses Alters schlechtere Grundvoraussetzungen haben, um eine maligne Systemerkrankung für längere Zeit zu überleben scheint nachvollziehbar. Ähnliche Beobachtungen zeigten sich in Übersichtsarbeiten für den deutschsprachigen Raum ((Becker, 2001) (Katalinic & Bartel, 2006)).

4.6.5. Therapieeffizienz

Sehr interessant war eine detaillierte Betrachtung der Therapieeffizienz in Abhängigkeit von vorliegendem Metastasentyp und Rezeptorstatus. Während für Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen die Verordnung einer Hormontherapie erwartungsgemäß von Vorteil war, solange der Primärtumor Hormonrezeptoren aufwies so war dieser Vorteil für Patientinnen mit ossären Metastasen nicht nachweisbar. Hier unterschieden sich die Überlebenszeiten nicht, egal welche Therapie primär zum Einsatz gekommen war. Die These, wonach diese Patientinnen besonders geeignet für eine endokrine Therapie wären kann demnach von unserer Seite nicht bestätigt werden. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass im Fall

der Patientinnen mit ossären Läsionen und positiven Rezeptorstatus primär lediglich in 36 Fällen chemotherapiert worden war, wohingegen bei 192 Patientinnen zuerst eine Hormontherapie verordnet worden war.

Diese Ergebnisse spiegeln die Komplexität dieses Themas wieder: zum einen sagt der bloße Nachweis von Hormonrezeptoren nichts über deren Dichte auf dem Primärtumor aus, die allerdings die Wirksamkeit von Hormonrezeptorantagonisten wesentlich beeinflusst. Diverse Autoren favorisieren daher eine Einteilung in eine hohe, mittlere und niedrige Rezeptordichte zur weiteren Therapieentscheidung ((Berry & Cirrincione, 2004) (Fisher & Jeoung, 2004) (Mamounas & Bryant, 2005)). Zum anderen bestätigt es den nach wie vor hohen Stellenwert der Chemotherapie bei der Therapie des Mammakarzinoms. Da sie nur in wenigen Konstellationen anderen Therapieformen signifikant unterlegen scheint, spielt sie zu Recht in den Überlegungen zur Systemtherapie stets eine Rolle. Neben den Leitlinien der St.-Gallen-Konsensus Konferenz befürworteten auch andere Autoren wie Martin und Fisher, selbst low-risk Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus und negativen Lymphknoten zumindest kombiniert chemoendokrin zu behandeln ((Fisher & Jeoung, 2004) (Martin & Pienkowski, 2005)).

Eine Abweichung zur gängigen Literatur zeigte sich bei Betrachtung des Effekts von Bisphosphonaten. Die vielfach beschriebene positive Beeinflussung von Tumorwachstum, Krankheitsverlauf und Metastasierung (vgl. (Hadji, 2011) (Hirbe & Roelofs, 2009)) konnte in unserem Kollektiv nicht beobachtet werden. Wie bereits erwähnt wurden diese Präparate ab Mitte der neunziger Jahre konsequent für alle Patientinnen mit Knochenmetastasen verordnet. Da sie zuvor noch nicht zum Einsatz gekommen waren kann also diesbezüglich die vor 1995 behandelte Gruppe als Kontrollgruppe angesehen werden, die in Bezug auf Progression und Überleben keine Unterschiede aufwies. Daraus folgt weiterhin, dass zumindest für Patientinnen mit Knochenmetastasen seit dieser Zeit keine Erfolge in der Verbesserung der Lebenszeit erreicht werden konnte (Schlesinger-Raab & Eckel, 2005). Angesichts der geringeren Inzidenz skelettbezogener Komplikationen und Hyperkalziämien durch Einnahme von Bisphosphonaten soll diese Arbeit aber dennoch die gängige Verordnungspraxis nicht in Frage stellen.

4.6.6. Metastasenspezifische Charakteristika

Bei Betrachtung der Metastasen gibt es drei Kriterien, anhand derer sich in der untersuchten Patientengruppe signifikante Unterschiede für die Überlebenszeiten ableiten ließen: Der Typ der Metastasierung, das Vorliegen von Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose und – in abgeschwächter Form – das Auftreten pathologischer Frakturen.

Das Auftreten von Unterschieden beim Typ der Metastasierung war nicht erstaunlich, so galten auch im Vorfeld ossäre Metastasen als vergleichsweise „benigne“, insbesondere gegenüber Metastasen in Leber und ZNS, aber eben auch gegenüber Lymphknotenmetastasen. ((Böcker, 2008) (Bauerfeind, 2009) (Dowsett, 2005)). Anderslautende Untersuchungen, die die Mortalität ausschließlich durch Hormonrezeptorstatus und histologischen Subtyp beeinflusst sahen sind deutlich seltener (vgl. (Ren & Li, 2014)). In unserer Untersuchung fanden wir zwar leichte Vorteile für Patientinnen mit Knochenmetastasen, allerdings war der Unterschied mit einem p-Wert von 0,054 nicht hoch signifikant. Dementsprechend scheinen zur Beantwortung dieser Frage noch höhere Fallzahlen nötig zu sein, ob der Effekt allerdings stark ausgeprägt wäre, darf hiermit angezweifelt werden.

Wie bereits erwähnt war es eines unserer primären Ziele, die Bedeutung von metastasenbedingten Symptomen auf den weiteren Krankheitsverlauf zu untersuchen. Wir fanden hier nicht nur ein häufiges Auftreten von Symptomen per se in allen drei Subgruppen sondern zusätzlich hoch signifikante Unterschiede bezüglich der Überlebenszeiten (p-Werte jeweils unter 0,02). Als Schlussfolgerung lässt sich daher sagen, dass Metastasen, die als Zufallsbefunde in Erscheinung treten, prognostisch günstiger zu werten sind. Führt allerdings Symptome – gleich welcher Art – zur genaueren Abklärung und damit zur Detektion der Metastase, so sprach dies für deutlich verkürzte Überlebenszeiten (nur etwa 50% der Überlebenszeit der asymptomatischen Patientinnen). Derartige Ergebnisse decken

sich mit ähnlichen Studien, so fanden beispielsweise Yong und Jensen nicht nur eine schlechtere Prognose von Patientinnen mit Knochenmetastasen gegenüber nicht metastasierten Patientinnen, das Auftreten skelettbezogener Komplikationen verkürzte die Überlebenszeit im Kollektiv zusätzlich (1,4 fache 5-Jahresüberlebensraten in der Gruppe ohne skelettassoziierte Symptome (Yong & Jensen, 2011)). Auch Koizumi und Masataka hatten 2010 ein geringeres Gesamtüberleben beschrieben, falls die Metastasen Symptome verursacht hatten (Koizumi & Masataka, 2010). Die geringe Beeinflussung der Überlebenszeit bei asymptomatischen Metastasen findet sich in ähnlicher Form auch bei Langer und Guller wieder, die im Falle ossärer Mikrometastasen keine Unterschiede zu metastasenfreien Patientinnen nachweisen konnten (Langer & Guller, 2014). Einschränkend muss gesagt werden, dass diese Mikrometastasen nach aktueller Datenlage sehr wohl einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben scheinen, sofern sie das Knochenmark infiltrieren (Braun & Vogl, 2005), (Simmons & Hoda, 2000), wenngleich über Stärke des Effekts bisher noch Dissens herrscht (Ozbas & Dafydd, 2003).

Erstaunlich war hingegen die letzte Auswertung. So war erwartet worden, dass in der Gruppe der Patientinnen mit Knochenmetastasen diejenigen mit pathologischen Frakturen, die einen beträchtlichen Teil der symptomatischen Gruppe ausmachten, eine schlechtere Prognose aufwiesen. Dennoch konnte eine derart starke Beeinflussung für diesen Parameter nicht nachgewiesen werden. Es muss allerdings einschränkend angeführt werden, dass wir eine deutliche Häufung von Metastasen im Bereich der kaudalen Wirbelsäulenabschnitte nachweisen konnten. Aufgrund der statischen Belastung ist daher eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik nachvollziehbar. Dennoch sind kleinere Sinterungsfrakturen in diesem Bereich in der konventionellen radiologischen Bildgebung aufgrund der Überlagerungseffekte schwerer zu diagnostizieren als beispielsweise im Bereich des Femurs. Es ist daher möglich, dass in einigen Fällen die pathologische Fraktur zwar übersehen wurde, die Schmerzen der Patientin als Symptom aber dennoch erfasst worden waren.

Damit stärken diese Daten die Bedeutung der frühen Entdeckung von Metastasen und der Prävention skelettbezogener Komplikationen in der Nachsorge des Mammakarzinoms, da dieses zu einer Prognoseverbesserung führen könnte. Nicht nur die Einschränkung der Lebensqualität, sondern auch die deutlich schlechtere

Prognose rechtfertigen diesbezügliche Anstrengungen. Allerdings muss man berücksichtigen, dass die Diagnose im asymptomatischen Stadium auch einer Vorverlegung der Diagnose gleichkommt, und damit die Patientin ab Diagnose des Mammakarzinoms als solchem nicht notwendigerweise länger lebt, sondern nur die Metastase früher auffällt. Weiterhin lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht die Frage beantworten, ob sich durch eine verfrühte Diagnose und eventuelle Behandlung der Metastasen (beispielsweise eine frühzeitige Resektion von Lymphknotenmetastasen) der Krankheitsverlauf tatsächlich zum Positiven beeinflussen lässt.

4.6.7. Stärken und Schwächen

Zur vorliegenden Arbeit gibt es folgende Schwächen und Fehlermöglichkeiten festzuhalten:

- Die Auswertung der Daten erfolgte rein retrospektiv. Bei Unklarheiten zu Befunden und Aktenvermerken konnten weder die Patientinnen noch die durchführenden Ärzte nochmals befragt werden. Dies bedingt eine niemals völlig zu beseitigende Ungenauigkeit der Basisdaten.
- Die Erhebung der Daten fand nur an einem einzelnen Klinikum statt. Damit lassen sich die Ergebnisse nur unter Berücksichtigung der exakten Rahmenbedingungen verallgemeinern. Auch eine Beeinflussung durch regionale Besonderheiten ist trotz des großen Einzugsbereiches des Klinikums Großhadern nicht ganz auszuschließen.
- Eventuell fand bereits vor Beginn der Therapie eine erste Selektion des Patientenkollektives statt, indem vermehrt Patientinnen mit vermeintlich guter Prognose von anderen Kliniken ins Universitätsklinikum Großhadern zuverlegt worden waren. Bei ohnehin begrenzter Prognose wurde möglicherweise des Öfteren von einer Verlegung abgesehen (vgl. Altersverteilung).
- Bezüglich der Hauptfragestellung dieser Arbeit war die Erfassung von Symptomen zum Diagnosezeitpunkt der Metastasen von großer Bedeutung. Diesbezüglich waren wir bei der Auswertung allerdings vollständig auf die Untersuchungsmitschriften der damals behandelnden Ärzte angewiesen.

Dementsprechend konnten in dieser Arbeit nur Symptome berücksichtigt werden, die vom damaligen Untersucher auch als dokumentationswürdig erachtet wurden. Einen standardisierten Fragebogen, der zum Beispiel das Vorliegen von Knochenschmerzen erfasst hätte, hatte es nicht gegeben.

- Die Effektivität von Bisphosphonaten konnte anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden. Erstens fehlte hierzu eine Placebogruppe mit ähnlichem Metastasierungsmuster und zweitens wurde zwar eine Verordnung von Bisphosphonaten in dieser Arbeit erfasst, eine Erfolgskontrolle dieser Medikation nach einer festgesetzten Zeit war nicht erfolgt. Angesichts der ausreichenden Evidenz für die Behandlung von Knochenmetastasen mit dieser Substanzgruppe wurden diesbezüglich keine weiteren Überprüfungen angestellt.
- Der Zeitraum der Datenerhebung begann vor 23 Jahren. Dementsprechend sind gewisse diagnostische und therapeutische Maßnahmen, die erfasst worden waren, unvermeidbar als obsolet zu betrachten. Dennoch zeigte insbesondere die Auswertung der Therapien im Zeitverlauf eine hohe Konstanz, welche im Wesentlichen bis heute vorliegt.

Dennoch überwogen in unseren Augen die Vorteile, weshalb wir uns zur Durchführung dieser Arbeit entschlossen. Diese waren:

- Durch das retrospektive Studiendesign konnte eine hohe Anzahl von Studienabbrechern bzw. „lost to follow ups“ vermieden werden. 95% aller Fälle, die anfangs im Studienkollektiv erfasst worden waren konnten voll ausgewertet werden
- Die Auswertung bereits vorhandener Akten war eine zeit- und kosteneffektive Möglichkeit der Datenauswertung
- Wenngleich die Fixierung auf nur ein Klinikum auch Nachteile hatte so brachte es doch hauptsächlich Vorteile mit sich: Die diagnostische und therapeutische Versorgung orientierte sich strikt an hausinternen Standards, damit war die Qualität der vorliegenden Daten gleichbleibend hoch. Auch waren in einem Klinikum der maximalen Versorgungsstufe konsequent alle diagnostisch notwendigen Maßnahmen durchgeführt worden. Dies bezieht sich vor allem auf die routinemäßige Durchführung von Computertomographien und

Skelettszintigraphien sowie teilweise aufwendigen histologischen Aufarbeitungen von Biopsiematerial.

- Die Erfassung von Symptomen und Befunden wurde komplett durch medizinisches Personal durchgeführt. Die Genauigkeit der Dokumentation war damit höher als bei anderen Methoden der Datenerfassung (z. B. Patientenfragebögen o. ä.).
- Die Datenerfassung im Patientenarchiv Großhadern funktionierte nahezu lückenlos. Sämtliche Klinikaufenthalte der 403 ausgewerteten Patientinnen konnten rekonstruiert werden.
- Durch den retrospektiven Ansatz konnte eine große Fallzahl erfasst und ausgewertet werden. Insbesondere die beiden Gruppen mit isolierter Knochen- und Lymphknotenmetastasierung eigneten sich aufgrund ihrer Größe für repräsentative Auswertungen. In Bezug auf die Fragestellung erschien von Beginn an eine möglichst hohe Fallzahl als Grundvoraussetzung.

5. Zusammenfassung

Wir führten eine retrospektive Datenerhebung in Krankenakten von 403 Patientinnen durch, bei denen zwischen 1991 und 2007 Haut-, Knochen- oder Lymphknotenmetastasen eines primären Mammakarzinoms aufgetreten waren. Dabei konnten wir insbesondere folgende Ergebnisse finden:

- In allen drei Gruppen konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für Patientinnen gezeigt werden, die bei zum Zeitpunkt der Metastasendiagnose asymptomatisch geblieben waren. Auch bezüglich der Tumorprogression hatte diese Gruppe deutliche Vorteile.
- Die Frage nach der geeigneten Systemtherapie sollte sich nicht ausschließlich nach dem Rezeptorstatus des Primärtumors richten, sondern bleibt in jedem Fall eine multimodale Entscheidung. Da viele Faktoren in die Erfolgsaussichten der jeweiligen Therapie einfließen – unter anderem maßgeblich der Typ der Fernmetastasierung – sollten diese auch bei der Auswahl berücksichtigt werden. Dennoch konnte für Patientinnen mit Knochenmetastasen gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Hormonrezeptoren für einen weniger aggressiven Krankheitsverlauf spricht.
- Verglichen mit Metastasen des Skeletts hat sich im vorliegenden Kollektiv die Metastasierung in lymphatische Strukturen als Indikator für einen aggressiveren Krankheitsverlauf und eine schlechte Überlebensprognose erwiesen. Auch ist diese Metastasierungsform mit einer höheren Quote von niedrigdifferenzierten und hochmalignen Primärtumoren vergesellschaftet.
- Ossäre Metastasen fanden sich vorwiegend im Bereich des kaudalen Achsenskeletts, der häufigste extraaxilläre Befall von Lymphknoten fand sich im Bereich der supraklavikulären Lymphknotengruppe.

6. Literaturverzeichnis

- Band, P. (360 2002). Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet*, S. 1044-1049.
- Bartl, R., & von Tresckow, E. (2006). Knochenmetastasen. In *Bisphosphonat-Manual* (S. 225-24). Berlin/Heidelberg: Springer.
- Bauerfeind, D. m. (2009). *Tumormanual Mammakarzinom 12. Auflage*. München: Zuckerschwerdt Verlag.
- Becker, N. (Vol 41 2001). Entwicklung der Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs. *Der Radiologe*, S. 337-343.
- Berry, A., & Cirrincione, C. (2004). *Effects of improvement in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-rezeptor negative, node-positive breast cancer*. Proc San Antonio Breast Cancer Symposium Abstract.
- Böcker. (2008). *Pathologie*. München: Elsevier.
- Braun, S., & Vogl, F. (353(8). August 2005). A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *New England journal of medicine*, S. 793-802.
- Brooks, A. (2010). When it comes to breast cancer staging, lymph node status is king. *journal of surgical research*, 10; 67-68.
- Claire M. T. P. Francissen, M. P. (19 (13). Dezember 2012). Axillary Recurrence After a Tumor-Positive Sentinel Lymph Node Biopsy Without Axillary Treatment: A Review of the Literature. *Annals of surgical oncology*, S. 4140-4149.
- Clines. (2011). Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Current Opinions In Endocrinology Diabetes And Obesity*, Dez, 339-346.
- Desmedt, C., & Haibe-Kains, B. (Vol 14 2008). Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clinical cancer research*, S. 5158-5165.
- Dowsett, M. (Issue 23 2005). Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to the hormone receptor status: an hypothesis generating study. *Journal of clinical oncology*, S. 7512–7517.
- Ellis MJ, T. Y. (2008). outcome prediction for estrogen-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 100, 1380-1388.
- Engel J, E. R. (2003). the process of metastatisation. *European Journal Of Cancer*, 39, 1794-1806.

- Fisher, B., & Jeoung, J.-H. (364 2004). treatment of lymph-node negative, oestrogen-receptor positive breast cancer; long term findings from national surgical adjuvant breast and bowel project randomised clinical trial. *Lancet*, S. 858-868.
- Fossati, Confalonieri, & Tom. (1998). Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31510 women. *J Clin Oncol*, 16; 3439-3460.
- Foulkes, W., & Smith, I. (363 2010). Triple-negative breast cancer. *New England journal of medicine*, S. 1938-1948.
- Galasko, C. (1981). *The anatomy and pathways of skeletal metastases*. Boston: GK Hall.
- Gibbs, C., & Peacock, M. (62 (732). Oktober 1986). Hypercalcaemia due to sarcoidosis corrects with bisphosphonate treatment. *postgraduate medical journal*, S. 637-638.
- Goldhirsch, A., & Winer, E. (19 (3). September 2013). Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*, S. 2206-2223.
- Hadji. (2011). Clinical considerations for the use of antiresorptive agents in the treatment of metastatic bone disease. *Critical Reviews In Oncology/Haematology*, Nov, 301-313.
- Hirbe, A., & Roelofs, A. (Mai 2009). The bisphosphonate zoledronic acid decreases tumor growth in bone in mice with defective osteoclasts. *bone*, S. 908-916.
- Katalinic, A., & Bartel, C. (2006). *Epidemiologie Mammakarzinom*. Universität Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie.
- Kiechle. (2007). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. München: Urban & Fischer.
- Koizumi, & Masataka. (2010). Post-operative breast cancer patients diagnosed with skeletal metastasis without bone pain had fewer skeletal-related events and deaths than those with bone pain. *BioMed Central Cancer*, Oct; 423.
- Kong, P.-Z., & Yang, F. (8 (4) 2013). Decreased FOXF2 mRNA Expression Indicates Early-Onset Metastasis and Poor Prognosis for Breast Cancer Patients with Histological Grade II Tumor. *PLoS one*, S. e 61591.
- Kreienberg, R., & Volm, T. (2002). Krankheitsbild Mammakarzinom. In *Management des Mammakarzinoms* (S. 3-6). Berlin/Heidelberg: Springer.
- Krempien, B., & Manegold, C. (1992). Zur Pathogenese und Diagnostik von Knochenmetastasen und Tumorosteopathien. In *Chirurgische Therapie von Skelettmetastasen* (S. 5-20). Berlin/Heidelberg: Springer.
- Langer, I., & Guller, U. (21(2). Februar 2014). Bone marrow micrometastases do not impact disease-free and overall survival in early stage sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Annals of surgical oncology*, S. 401-7.
- Lipton. (2010). *ESMO publication poster*, (S. 1249).

- Mamounas, E., & Bryant, J. (23(16): 2005). aclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP. *Journal of clinical oncology*, S. 3686–3696.
- Martin, M., & Pienkowski, T. (Issue 352 2005). adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *New England journal of medicine*, S. 2302–2313.
- Mascaro, A., & Farina, M. (5. 08 2010). Recent advances in the surgical care of breast cancer patients. *World journal of surgical oncology*.
- Mutschler, W., & Sabo, D. (1992). chirurgische therapie von metastasen des proximalen femurs und des azetabulums. In *Chirurgische Therapie von Skelettmastasen* (S. 191-199). Berlin/Heidelberg: Springer.
- Niikura, N., & Liu, J. (15 (2). Februar 2011). Treatment Outcome and Prognostic Factors for Patients with Bone-Only Metastases of Breast Cancer: A Single-Institution Retrospective Analysis. *oncologist*, S. 152-164.
- Onizawa, K., & Yoshida, H. (2 (9) 2006). Administration of bisphosphonate for hypercalcemia associated with oral cancer. *head and face medicine*.
- Ozbas, S., & Dafydd, H. (90(3). März 2003). Bone marrow micrometastasis in breast cancer. *British journal of surgery*, S. 290-301.
- Pavakis N, S. R. (2005). Bisphosphonates In Breast Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, Juli.
- PD Dr. Alexander Katalinic, D. C. (März 2006). *Epidemiologie Mammakarzinom*. Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie der Universität Lübeck.
- Popken, F., & Schmidt, J. (Vol 104, Issue 3. April 2002). Prophylaktische Stabilisierung vs. Versorgung nach pathologischer Fraktur. *Der Unfallchirurg*, S. 338-343.
- Ralston, S. (34 (1). Juli 1992). Medical management of hypercalcaemia. *British journal of clinical pharmacology*, S. 11-20.
- Ren, Z., & Li, Y. (210(5). May 2014). Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer at the time of diagnosis. *Pathology, research and practice*, S. 301-6.
- Reuhl, T. K. (Ausgabe 103 1998). Axillaausräumung bei klinisch nodal-negativem Mammakarzinom: Kann die Indikation durch »sentinel node«-Nachweis individualisiert werden? *Deutsche medizinische Wochenschrift*, S. 583-587.
- Rhomberg. (1985). Carcinoma of the breast: Histology of the primary tumor and subsequent metastases. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 110(43): 1645-1650.
- Schlesinger-Raab, & Eckel. (2005). Metastasiertes Mammakarzinom: keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt*, 102; 2706-2714.
- Schuler, P., & Heikau, S. (August 2010). Mammakarzinommetastasen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO*, S. 859-865.

- Simmons, R., & Hoda, S. (180(4). Oktober 2000). Bone marrow micrometastases in breast cancer patients. *American journal of surgery*, S. 309-12.
- Smith-Warner SA, S. D. (279 1998). Alcohol and breast cancer in women. a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*, S. 535-540.
- Steger, G., & Bartsch, R. (September September 2011). Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Ther Adv Med Oncol.*, 3(5): 233–243 .
- Stosiek, B., & Gerber, B. (Volum 17; Issue 6 1996). Zur prognostischen Bedeutung von Mikrometastasen in axillären Lymphknoten beim Mammakarzinom. *Der Pathologe*, S. 433-439.
- Weilbaeher, K., & Guise, T. (11(6). Juni 2011). cancer to the bone - a fatal attraction. *nature reviews. cancer*, S. 411-425.
- Wong, M., & Pavlakis, V. (2. Mai 2011). optimal management of bone metastases in breast cancer patients. *breast cancer (dove med press)*, S. 35-60.
- Yee Chung Cheng, U. N. (19 (3). Juli 2012). Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *breast cancer*.
- Yong, M., & Jensen, A. (129(2). September 2011). Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *breast cancer research and treatment*, S. 495-503.

7. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Prof. Dr. med. Klaus Frieze und Dr. med. Steffen Kahlert für die Überlassung des Themas, sowie die Unterstützung, Beratung und Betreuung.

Weiterhin möchte ich auch sämtlichen Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik und des medizinischen Zentralarchivs für ihre Unterstützung danken.

Ohne den Zuspruch und die Hilfe meiner Eltern, meiner Großmutter Christa sowie von Cosima und Guido Bauer wäre diese Arbeit für mich kaum zu realisieren gewesen. Daher gilt auch ihnen an dieser Stelle ein ganz besonderer Dank.

8. Eidesstattliche Versicherung

Walter, Thorsten

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Weichteil- und Knochenmetastasierung beim Mammakarzinom – Eine Analyse einer Patientengruppe mit „Niedrigrisikometastasierung“

Selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.07.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

